

**KARDIOVASKULÄRE UND HUMORALE EFFEKTE EINER
SYMPATHO-ADRENERGEN AKTIVIERUNG DURCH
DEN COLD-PRESSOR-TEST UND DURCH GABE VON
PRENALTEROL: UNTERSUCHUNGEN BEI GESUNDEN**

CHRISTIAN RÜBE

1984

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0011

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Kardiovaskuläre und humorale Effekte einer
sympatho-adrenergen Aktivierung durch
den Cold-Pressor-Test und durch Gabe von
Prenalterol: Untersuchungen bei Gesunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Christian Rübe
aus
Berlin
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. H. Jahrmärker
Mitberichterstatter : Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 6.12.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. Einleitung

1.1	Die Bedeutung der Erziehung für die Entwicklung des Menschen	1
1.2	Die Rolle der Eltern in der Erziehung	2
1.3	Die Aufgaben der Eltern in der Erziehung	3
1.4	Die Methoden der Erziehung	4
1.5	Die Ergebnisse der Erziehung	5
1.6	Die Probleme der Erziehung	6
1.7	Die Zukunft der Erziehung	7
1.8	Die Bedeutung der Erziehung für die Gesellschaft	8
1.9	Die Bedeutung der Erziehung für die Kultur	9
1.10	Die Bedeutung der Erziehung für die Politik	10
1.11	Die Bedeutung der Erziehung für die Wirtschaft	11
1.12	Die Bedeutung der Erziehung für die Wissenschaft	12
1.13	Die Bedeutung der Erziehung für die Kunst	13
1.14	Die Bedeutung der Erziehung für die Religion	14
1.15	Die Bedeutung der Erziehung für die Philosophie	15
1.16	Die Bedeutung der Erziehung für die Medizin	16
1.17	Die Bedeutung der Erziehung für die Pädagogik	17
1.18	Die Bedeutung der Erziehung für die Psychologie	18
1.19	Die Bedeutung der Erziehung für die Soziologie	19
1.20	Die Bedeutung der Erziehung für die Anthropologie	20
1.21	Die Bedeutung der Erziehung für die Biologie	21
1.22	Die Bedeutung der Erziehung für die Geographie	22
1.23	Die Bedeutung der Erziehung für die Geschichte	23
1.24	Die Bedeutung der Erziehung für die Literatur	24
1.25	Die Bedeutung der Erziehung für die Musik	25
1.26	Die Bedeutung der Erziehung für die Malerei	26
1.27	Die Bedeutung der Erziehung für die Architektur	27
1.28	Die Bedeutung der Erziehung für die Gartenbau	28
1.29	Die Bedeutung der Erziehung für die Landwirtschaft	29
1.30	Die Bedeutung der Erziehung für die Industrie	30
1.31	Die Bedeutung der Erziehung für die Handel	31
1.32	Die Bedeutung der Erziehung für die Transport	32
1.33	Die Bedeutung der Erziehung für die Kommunikation	33
1.34	Die Bedeutung der Erziehung für die Information	34
1.35	Die Bedeutung der Erziehung für die Energie	35
1.36	Die Bedeutung der Erziehung für die Umwelt	36
1.37	Die Bedeutung der Erziehung für die Gesundheit	37
1.38	Die Bedeutung der Erziehung für die Sicherheit	38
1.39	Die Bedeutung der Erziehung für die Ordnung	39
1.40	Die Bedeutung der Erziehung für die Gerechtigkeit	40
1.41	Die Bedeutung der Erziehung für die Freiheit	41
1.42	Die Bedeutung der Erziehung für die Gleichheit	42
1.43	Die Bedeutung der Erziehung für die Brüderlichkeit	43
1.44	Die Bedeutung der Erziehung für die Liebe	44
1.45	Die Bedeutung der Erziehung für die Hoffnung	45
1.46	Die Bedeutung der Erziehung für die Geduld	46
1.47	Die Bedeutung der Erziehung für die Fleiß	47
1.48	Die Bedeutung der Erziehung für die Ehrlichkeit	48
1.49	Die Bedeutung der Erziehung für die Redlichkeit	49
1.50	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	50
1.51	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	51
1.52	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	52
1.53	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	53
1.54	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	54
1.55	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	55
1.56	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	56
1.57	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	57
1.58	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	58
1.59	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	59
1.60	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	60
1.61	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	61
1.62	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	62
1.63	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	63
1.64	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	64
1.65	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	65
1.66	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	66
1.67	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	67
1.68	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	68
1.69	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	69
1.70	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	70
1.71	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	71
1.72	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	72
1.73	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	73
1.74	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	74
1.75	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	75
1.76	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	76
1.77	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	77
1.78	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	78
1.79	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	79
1.80	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	80
1.81	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	81
1.82	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	82
1.83	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	83
1.84	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	84
1.85	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	85
1.86	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	86
1.87	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	87
1.88	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	88
1.89	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	89
1.90	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	90
1.91	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	91
1.92	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	92
1.93	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	93
1.94	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	94
1.95	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	95
1.96	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	96
1.97	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	97
1.98	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	98
1.99	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	99
1.100	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	100

meinen Eltern

2. Hauptteil

2.1	Die Bedeutung der Erziehung für die Entwicklung des Menschen	101
2.2	Die Rolle der Eltern in der Erziehung	102
2.3	Die Aufgaben der Eltern in der Erziehung	103
2.4	Die Methoden der Erziehung	104
2.5	Die Ergebnisse der Erziehung	105
2.6	Die Probleme der Erziehung	106
2.7	Die Zukunft der Erziehung	107
2.8	Die Bedeutung der Erziehung für die Gesellschaft	108
2.9	Die Bedeutung der Erziehung für die Kultur	109
2.10	Die Bedeutung der Erziehung für die Politik	110
2.11	Die Bedeutung der Erziehung für die Wirtschaft	111
2.12	Die Bedeutung der Erziehung für die Wissenschaft	112
2.13	Die Bedeutung der Erziehung für die Kunst	113
2.14	Die Bedeutung der Erziehung für die Religion	114
2.15	Die Bedeutung der Erziehung für die Philosophie	115
2.16	Die Bedeutung der Erziehung für die Medizin	116
2.17	Die Bedeutung der Erziehung für die Pädagogik	117
2.18	Die Bedeutung der Erziehung für die Psychologie	118
2.19	Die Bedeutung der Erziehung für die Soziologie	119
2.20	Die Bedeutung der Erziehung für die Anthropologie	120
2.21	Die Bedeutung der Erziehung für die Biologie	121
2.22	Die Bedeutung der Erziehung für die Geographie	122
2.23	Die Bedeutung der Erziehung für die Geschichte	123
2.24	Die Bedeutung der Erziehung für die Literatur	124
2.25	Die Bedeutung der Erziehung für die Musik	125
2.26	Die Bedeutung der Erziehung für die Malerei	126
2.27	Die Bedeutung der Erziehung für die Architektur	127
2.28	Die Bedeutung der Erziehung für die Gartenbau	128
2.29	Die Bedeutung der Erziehung für die Landwirtschaft	129
2.30	Die Bedeutung der Erziehung für die Industrie	130
2.31	Die Bedeutung der Erziehung für die Handel	131
2.32	Die Bedeutung der Erziehung für die Transport	132
2.33	Die Bedeutung der Erziehung für die Kommunikation	133
2.34	Die Bedeutung der Erziehung für die Information	134
2.35	Die Bedeutung der Erziehung für die Energie	135
2.36	Die Bedeutung der Erziehung für die Umwelt	136
2.37	Die Bedeutung der Erziehung für die Gesundheit	137
2.38	Die Bedeutung der Erziehung für die Sicherheit	138
2.39	Die Bedeutung der Erziehung für die Ordnung	139
2.40	Die Bedeutung der Erziehung für die Gerechtigkeit	140
2.41	Die Bedeutung der Erziehung für die Freiheit	141
2.42	Die Bedeutung der Erziehung für die Gleichheit	142
2.43	Die Bedeutung der Erziehung für die Brüderlichkeit	143
2.44	Die Bedeutung der Erziehung für die Liebe	144
2.45	Die Bedeutung der Erziehung für die Hoffnung	145
2.46	Die Bedeutung der Erziehung für die Geduld	146
2.47	Die Bedeutung der Erziehung für die Fleiß	147
2.48	Die Bedeutung der Erziehung für die Ehrlichkeit	148
2.49	Die Bedeutung der Erziehung für die Redlichkeit	149
2.50	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	150
2.51	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	151
2.52	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	152
2.53	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	153
2.54	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	154
2.55	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	155
2.56	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	156
2.57	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	157
2.58	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	158
2.59	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	159
2.60	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	160
2.61	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	161
2.62	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	162
2.63	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	163
2.64	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	164
2.65	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	165
2.66	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	166
2.67	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	167
2.68	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	168
2.69	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	169
2.70	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	170
2.71	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	171
2.72	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	172
2.73	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	173
2.74	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	174
2.75	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	175
2.76	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	176
2.77	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	177
2.78	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	178
2.79	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	179
2.80	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	180
2.81	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	181
2.82	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	182
2.83	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	183
2.84	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	184
2.85	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	185
2.86	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	186
2.87	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	187
2.88	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	188
2.89	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	189
2.90	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	190
2.91	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	191
2.92	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	192
2.93	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	193
2.94	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	194
2.95	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	195
2.96	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	196
2.97	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	197
2.98	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	198
2.99	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	199
2.100	Die Bedeutung der Erziehung für die Frömmigkeit	200

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1 <u>Einleitung</u>	7
1.1 Steuerung des kardiovaskulären Systems durch Sympathikus und Parasympathikus	7
1.1.1 Grundlagen der vegetativen Innervation	7
1.1.2 Neurohumoral-hormonale Übertragung im peripheren vegetativen Nervensystem	8
1.1.3 Zum adrenergen Rezeptorenkonzept	8
1.2 Periphere katecholaminerge Wirkungen	9
1.3 Ziel der Untersuchung und Fragestellung	11
 2 <u>Methodik</u>	 12
2.1 Untersuchungsverfahren	12
2.1.1 Blutdruck- und Herzfrequenzmessung	12
2.1.2 Echokardiographie	13
2.1.2.1 Zur Entwicklung der Methode	13
2.1.2.2 Physikalische Grundlagen	14
2.1.2.3 Registrierung	15
2.1.2.4 Echokardiographische Parameter	18
2.1.2.4.1 Durchmesser und prozentuale Durch- messerverkürzung	19
2.1.2.4.2 Wanddicken und prozentuale Wanddickenveränderung	22
2.1.2.4.3 Relative systolische Wanddicke und Wandamplituden	22
2.1.2.4.4 Volumengrößen	23
2.1.2.4.5 Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung	24
2.1.2.4.6 Mittlere Durchmesser verkürzungs- geschwindigkeit	24
2.1.3 Systolische Zeitintervalle	25
2.1.3.1 Zur Methode	25
2.1.3.2 Registrierung	25

2.1.3.3	Meßgrößen	26
2.1.3.3.1	Prä-Ejektionszeit und linksventrikuläre Ejektionszeit	26
2.1.3.3.2	Totale elektromechanische Systolendauer und elektrische Systolendauer	27
2.1.3.3.3	Isovolumetrische Kontraktionszeit	28
2.1.4	Biochemische Bestimmungen	28
2.1.4.1	Plasmakatecholamine	28
2.1.4.2	Plasma-Renin-Aktivität	28
2.1.4.3	Prenalterol-Plasmaspiegel	29
2.2	Untersuchte Personen	29
2.3	Technische Hilfsmittel	30
2.4	Auswertung und Statistik	30
3	<u>Sympatho-adrenerge Aktivierung durch den Cold-Pressor-Test</u>	31
3.1	Durchführung des CPT	31
3.2	Ergebnisse	33
3.2.1	Klinische Auswirkungen	33
3.2.1.1	Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz	33
3.2.1.2	Nebenwirkungen	35
3.2.2	Echokardiographische Parameter	36
3.2.2.1	Durchmesser und prozentuale Durchmesserverkrüzung des linken Ventrikels	36
3.2.2.2	Wandamplituden, prozentuale Wanddickenänderung und relative systolische Wanddicke	39
3.2.2.3	Volumengrößen	41
3.2.2.4	Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung	43
3.2.3	Systolische Zeitintervalle	45
3.2.3.1	Prä-Ejektionszeit und linksventrikuläre Ejektionszeit	45
3.2.3.2	Totale elektromechanische Systole und elektrische Systole	45
3.2.3.3	Isovolumetrische Kontraktionszeit	46

3.2.4	Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin	46
3.2.5	Plasma-Renin-Aktivität	47
3.2.6	Laborparameter	48
3.3	Diskussion	48
3.3.1	Zur diagnostischen Wertigkeit des CPT	48
3.3.1.1	Der Cold-Pressor-Test in der Hypertonie-Diagnostik	49
3.3.1.2	Der CPT in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung	50
3.3.1.3	Sonstige Anwendungsgebiete des CPT	51
3.3.2	Ergebnisdiskussion	52
3.3.2.1	Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin	52
3.3.2.2	Plasma-Renin-Aktivität	55
3.3.2.3	Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz	55
3.3.2.4	Linksventrikuläre Parameter	57
3.3.2.4.1	Durchmesser und prozentuale Durchmesserverkürzung	57
3.3.2.4.2	Wandamplituden, prozentuale Wanddickenänderung und relative systolische Wanddicke	57
3.3.2.4.3	Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung	58
3.3.2.4.4	Volumengrößen	59
3.3.2.4.5	Mittlere Durchmesserverkürzungsgeschwindigkeit	62
3.3.2.5	Systolische Zeitintervalle	62
3.3.2.5.1	Prä-Ejektionszeit, linksventrikuläre Ejektionszeit und der Quotient aus beiden	62
4	<u>Effekte akuter und chronischer Gabe von Prenalterol</u>	63
4.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik	63
4.2	Durchführung	64
4.3	Ergebnisse	68

4.3.1	Klinische Auswirkungen	68
4.3.1.1	Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz	68
4.3.1.2	Nebenwirkungen	70
4.3.2	Echokardiographische Parameter	72
4.3.2.1	Durchmesser und prozentuale Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels	72
4.3.2.2	Wandamplituden, prozentuale Wanddickenänderung und relative systolische Wanddicke	75
4.3.2.3	Volumengrößen	77
4.3.2.4	Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung	80
4.3.2.5	Mittlere Durchmesserverkürzungsgeschwindigkeit	82
4.3.3	Systolische Zeitintervalle	83
4.4.3.1	Prä-Ejektionszeit und linksventrikuläre Ejektionszeit	83
4.3.3.2	Totale elektromechanische Systolendauer, elektrische Systolendauer und Differenz aus beiden	86
4.3.3.3	Isovolumetrische Kontraktionszeit	88
4.3.4	Plasmakatecholaminspiegel	89
4.3.5	Plasma-Renin-Aktivität	90
4.3.6	Prenalterol-Plasmaspiegel	90
4.3.7	Laborparameter	91
4.4	Diskussion	92
4.4.1	Einleitung	92
4.4.2	Ergebnisdiskussion	95
4.4.2.1	Klinische Auswirkungen	95
4.4.2.2	Echokardiographische Parameter	97
4.4.2.2.1	Kontraktilitätsparameter	97
4.4.2.2.2	Volumengrößen	98
4.4.2.2.3	Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung	99
4.4.2.3	Systolische Zeitintervalle	101
4.4.2.4	Plasma-Katecholamin-Spiegel	102
4.4.2.5	Plasma-Renin-Aktivität	104
4.4.3	Schlußfolgerung	105

5	<u>Zusammenfassung</u>	109
6	<u>Einzel- und Mittelwerttabellen zum Cold-Pressor-Test und zur Prenalterol- studie</u>	113
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	143
8	<u>Lebenslauf</u>	

1 Einleitung

1.1 Steuerung des kardiovaskulären Systems durch Sympathikus und Parasympathikus

Die Regulation der verschiedenen Funktionen des kardiovaskulären Systems erfordert eine rasche Anpassung an sehr unterschiedliche physiologische und pathologische Bedingungen. Neurohumorale Mechanismen erfüllen diese Anforderungen in besonderem Maße. Seit der Identifizierung und pharmakologischen Kennzeichnung entsprechender Transmitter ist die Einflußnahme auf die Funktionsweise von Herz und Gefäßen Gegenstand experimenteller und klinischer Forschung.

1.1.1 Grundlagen der vegetativen Innervation

Ausgangspunkt der Betrachtungen sind die beiden antagonisierenden Anteile des peripheren vegetativen Nervensystems: der Sympathikus, der aus dem Brustmark und den oberen 2 - 3 Segmenten des Lendenmarks entspringt, versorgt sowohl die glatte Muskulatur der Blutgefäße als auch alle Anteile des Herzens nahezu gleichmäßig über efferente Nervenstränge.

Im Unterschied dazu ziehen die Fasern des Parasympathikus, die als Rami cardiaci von den beiderseitigen Nn. vagi abzweigen, vorwiegend zu den Vorhöfen, wo sie speziell zum Sinus- und AV-Knoten gelangen, aber auch das Vorhofmyokard innervieren. Die parasympathische Innervation der Kammern ist spärlich. Die Existenz parasympathischer Fasern im Bereich der glatten Gefäßmuskulatur ist umstritten.

1.1.2 Neurohumorale Erregungsübertragung im peripheren vegetativen Nervensystem

Die Aktivierung des Zielorgans nach erfolgter Reizung der jeweiligen Nervenfaser erfolgt über die Ausschüttung von spezifischen Überträgersubstanzen und deren Bindung an die Zellmembranen. An alle prä-ganglionären autonomen Nervenendigungen und an den meisten postganglionären parasympathischen Neuronen ist Acetylcholin dieser Transmitter.

Entsprechend der Themenstellung unserer Studie wird im folgenden näher auf die Mechanismen der sympatho-adrenergen Erregungsübertragung eingegangen.

Die Überträgersubstanz am postganglionären sympathischen Neuron ist das Noradrenalin (NA), das aus den synaptischen Vesikel ausgeschüttet wird. Es gelangt in den synaptischen Spalt und erreicht fast ausschließlich die unmittelbar innervierte Effektorzelle. Das Nebennierenmark, das als Homolog des postganglionären Neurons zu betrachten ist, setzt neben NA einen zweiten Transmitter, das Adrenalin (A) frei. Beide Katecholamine gelangen bei Reizung des Nebennierenmarks in einem Verhältnis von 2 : 8 (NA : A) in die Blutbahn und wirken hier als zirkulierende Hormone auf alle mit sog. adrenergen Rezeptoren ausgestatteten Zellen bzw. dienen der Regulation metabolischer Prozesse (96, 140).

1.1.3 Zum adrenergen Rezeptorenkonzept

Die adrenergen Rezeptoren sind spezifische Strukturen in den Zellmembranen der Organe, die durch Interaktion mit Noradrenalin und Adrenalin die Reaktion der Organe auf die Katecholamine vermitteln.

Die Unterscheidung der Rezeptoren erfolgte bis vor einigen Jahren rein funktionell nach pharmakologischen

Kriterien (1): man differenzierte alpha- und beta-adrenerge Rezeptoren, die sich durch unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene pharmakologische Substanzen abgrenzen lassen. So spricht man von alpha-adrenergen Rezeptoren, wenn Noradrenalin (NA), Adrenalin (A) und Isoproterenol (I) in dieser Reihenfolge eine abnehmende Wirksamkeit auf die Effektor-Zelle zeigen ($NA > A > I$) und wenn diese Wirkungen durch spezielle Pharmaka selektiv blockiert werden können.

Die beta-adrenergen Rezeptoren reagieren auf äquimolare Dosen von I, A und NA, in dieser Reihenfolge mit abnehmendem Effekt ($I > A \geq NA$) und sind ebenfalls durch spezifische Pharmaka selektiv zu blocken. Da NA überwiegend die beta-Rezeptoren des Herzmuskels aktiviert, auf die beta-Rezeptoren der glatten Muskulatur der Gefäße, Bronchien und Trachea aber nur eine schwache Wirkung hat, werden die Rezeptoren in beta-1- (vorwiegend am Herzen) und beta-2-Rezeptoren (vorwiegend an Gefäßen und Bronchien) weiter unterteilt (84, 59, 22).

In jüngster Zeit ist es möglich, neben der funktionellen Klassifikation der Rezeptoren durch pharmakologische Agentien sogenannte Rezeptor-Bindungsstudien durchzuführen. Sie können Aufschluß geben über die Gesamtdichte der Rezeptoren im untersuchten Gewebsabschnitt und über die Besetzung durch z.B. beta-Agonisten bei verschiedenen funktionellen Wirkspiegeln (11, 85, 146).

1.2 Periphere katecholaminerge Wirkungen

Erfolgt eine Innervation mit Ausschüttung von Katecholaminen, so sind die Auswirkungen je nach Rezeptortyp und Zielorgan unterschiedlich. Wie oben schon erwähnt, kommen am Herzen in überwiegender Zahl beta-1-Rezeptoren vor. Das Vorhandensein von beta-2-Rezeptoren

an diesem Organ ist umstritten, sie werden jedoch von manchen Autoren u.a. für die Änderung der Frequenz verantwortlich gemacht (17, 146).

Eine Zunahme der Katecholamin-Konzentration z.B. durch Sympathikus-Reizung oder exogene Zufuhr erhöht die Herzfrequenz (positiv chronotrope Wirkung). Weiterhin besteht eine unmittelbare Wirkung auf die mechanische Kraftentwicklung. Die Kontraktionskraft im Vorhof- und Kammermyokard nimmt zu (positiv inotrope Wirkung). Im Bereich des AV-Knotens beschleunigt eine adrenerge Stimulation die atrio-ventrikuläre Überleitung und verkürzt dadurch die Pause zwischen Vorhof- und Kammeraktion (positiv dromotrope Wirkung).

Die Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin auf die Vasomotorik der Blutgefäße sind komplexer. Die unterschiedlichen Reaktionen der Gefäßmuskulatur lassen sich mit zwei Rezeptortypen, den alpha- und den beta-2-Rezeptoren erklären. Durch Erregung der alpha-Rezeptoren wird eine Kontraktion, durch Erregung der beta-2-Rezeptoren eine Relaxation der glatten Muskelfaser ausgelöst. NA wirkt dabei überwiegend auf alpha-Rezeptoren, A sowohl auf alpha- als auch auf beta-Rezeptoren. Da sich die absolute Anzahl und das Verhältnis der Rezeptoren in den einzelnen Gefäßgebieten unterscheidet, löst A bei Überwiegen der alpha-Rezeptoreneine vasokonstriktorische, bei Überwiegen der beta-Rezeptoren eine vasodilatatorische Reaktion aus. Alpha- und beta-Rezeptoren unterscheiden sich in ihrer Reaktion auf Adrenalin auch durch unterschiedlich hohe Erregungsschwellen. Bei niedrigen Konzentrationen von Adrenalin werden lediglich die beta-2-Rezeptoren erregt, so daß eine Vasodilatation eintritt. Bei höheren Konzentrationen und gleichzeitiger Erregung von alpha- und beta-Rezeptoren überwiegt die vasokonstriktorische, alpha-vermittelte Reaktion (40, 96, 140).

1.3 Ziel der Untersuchung und Fragestellung

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die kardio-vaskulären und humoralen Effekte zweier verschiedener Arten einer sympathoadrenergen Aktivierung des Herz-Kreislaufsystems bei Herzgesunden zu untersuchen.

Geprüft wurden zunächst die Auswirkungen eines in der kardialen Diagnostik häufig angewandten Stimulus, des Cold-Pressor-Tests (CPT). Hierbei erschien im einzelnen die Klärung folgender Fragestellungen von Interesse:

- Welche Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck treten auf?
- Welche Veränderungen von Funktionsgrößen der isovolumetrischen Phase und der Auswurfphase der Ventrikelkontraktion lassen sich am linken Ventrikel mit Hilfe der M-mode Echokardiographie und der systolischen Zeitintervalle erfassen?
- Beeinflußt der Cold-Pressor-Test humorale Parameter, speziell die endogenen Plasmakatecholaminspiegel und die Plasmareninaktivität? Wenn ja,
 - welches Ausmaß haben die Veränderungen?
 - Welche physiologischen Mechanismen liegen den Veränderungen zugrunde?
 - Besteht ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den Effekten des Cold-Pressor-Tests auf die humoralen Parameter und die kardialen Funktionsgrößen?

In einem zweiten Untersuchungsgang wurde die sympathoadrenerge Aktivierung durch exogene Zufuhr des Sympathomimetikums Prenalterol erreicht. Entsprechend dem Cold-Pressor-Test sollten die folgenden Fragen bearbeitet werden:

- Welche Effekte auf Herzfrequenz und Blutdruck treten auf?
- Welche Veränderungen der Funktionsgrößen der iso-

volumetrischen Phase und der Auswurfphase der Ventrikelkontraktion lassen sich am linken Ventrikel mit Hilfe der M-mode Echokardiographie und der systolischen Zeitintervalle erfassen?

- Beeinflußt Prenalterol bei akuter intravenöser bzw. bei oraler Langzeitgabe humorale Parameter, speziell die endogenen Plasmakatecholaminspiegel und die Plasma-Renin-Aktivität? Wenn ja,
 - welches Ausmaß hat die Beeinflussung?
 - Läßt sich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Gabe bzw. den Effekten von Prenalterol und den Veränderungen der endogenen Plasmakatecholaminspiegel und der Plasma-Renin-Aktivität erkennen?
- Kommt es unter oraler Langzeittherapie mit Prenalterol zu einer Toleranzentwicklung?

2 Methodik

2.1 Untersuchungsverfahren

2.1.1 Blutdruck- und Herzfrequenzmessung

Der arterielle Blutdruck (RR) wurde am rechten Oberarm nach Riva/Rocci unter Berücksichtigung der Kriterien der "Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks" gemessen. Den arteriellen Mitteldruck ($\overline{RR}$) berechneten wir nach der Formel $\overline{RR} = 1/3 (RR_{\text{ syst. }} - RR_{\text{ diast. }}) + RR_{\text{ diast. }}$. Die Herzfrequenz wurde aus dem gleichzeitig mit dem Echokardiogramm registrierten EKG bestimmt.

2.1.2 Echokardiographie

2.1.2.1 Zur Entwicklung der Methode

Die Verwendung von Ultraschall in der medizinischen Diagnostik stellt eine relativ junge Methode dar. Nachdem Sokolow im Jahre 1929 die Möglichkeit der Entdeckung von Rissen in Metall durch Ultraschall beschrieben hatte (127), stagnierte die Weiterentwicklung der Methode bis zum Ende des 2. Weltkrieges. Angeregt durch Veröffentlichungen von Firestone (39), der Schallwellen zur Materialtestung eingesetzt hatte, fanden erste Untersuchungen verschiedener menschlicher Organe mit Ultraschall statt. Die Anwendung am menschlichen Herzen führte 1950 als einer der ersten Keidel (67) durch. Er hatte die Zielsetzung, Herzvolumina zu bestimmen. Es folgten 1953 Experimente von Hertz und Edler, die erste Registrierungen von der Rückwand des Herzens und von Teilen des Mitralklappenapparates aufzeichneten (33). Die Diagnostizierung der Mitralklappenstenose wurde möglich.

Die Arbeitsgruppe um Feigenbaum beschäftigte sich schwerpunktmäßig mit der Untersuchung der linksventrikulären Hinterwand und veröffentlichte 1965 Befunde von Patienten mit Perikarderguß (38). Die Methode wurde von anderen Untersuchungen aufgegriffen, wissenschaftliche Arbeiten zur Messung linksventrikulärer Größen wie Hinterwanddicke, Innendurchmesser und Schlagvolumen wurden durchgeführt.

Heute ist die Echokardiographie eine wichtige nicht-invasive Untersuchungsmethode des Herzens von hohem diagnostischem Aussagewert. Sie dient nicht allein zur Darstellung intrakardialer Strukturen, sondern findet auch Verwendung bei der Bestimmung der linksventrikulären Funktion.

Unter Berücksichtigung der methodisch bedingten Grenzen sind mit der Echokardiographie differenzierte Aussagen über den Funktionszustand der linken Herzkammer und über Änderungen des linksventrikulären Kontraktilitätsverhaltens auch bei Intervention mit kardiovaskulär wirksamen Medikamenten möglich (131).

2.1.2.2 Physikalische Grundlagen

Allgemein ist Ultraschall als akustische Energie mit einer Frequenz von mehr als 20 000 Hz definiert. Er kann - und hier sind die Gründe seiner Verwendung in der Medizin zu sehen - leicht gebündelt werden, gehorcht den Gesetzen der Reflexion und der Brechung und wird selbst von sehr kleinen Objekten reflektiert.

Die Fortleitung des Schalls im Medium ist eng verknüpft mit dem Begriff der akustischen Impedanz, dem Produkt aus der Dichte des Mediums und der Schallgeschwindigkeit in diesem Medium.

Ist das Medium homogen, erfolgt die Fortleitung gradlinig. Erreicht das Schallbündel dagegen eine Grenze zwischen Medien unterschiedlicher akustischer Impedanz, wird es teilweise gebrochen und teilweise reflektiert und zwar um so stärker reflektiert, je größer der Impedanzunterschied der beiden Medien ist und je mehr sich der Einfallswinkel dem rechten Winkel nähert. Die in biologischen Geweben weitgehend konstante Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen (1540 m/sec) ermöglicht zusammen mit der Kenntnis der Laufzeit des Impulses zwischen seiner Aussendung und Rückkehr nach Reflexion die Errechnung des Abstandes der reflektierenden Grenzfläche vom Sender. Auflösungsvermögen und Eindringtiefe des Schallstrahls hängen von dieser Frequenz ab: Je höher die Frequenz, desto besser die Reflexion von dicht hintereinanderliegenden kleinen Grenzflächen, desto niedriger aber auch der Penetrationsgrad des Schallbündels ins Gewebe.

Sender und Empfänger für die Schallenergie ist ein piezoelektrischer Kristall, der in der Echokardiographie Schallstrahlen mit Frequenzen zwischen 2 und 8 MHz aussendet und deren reflektierte Echos empfängt. Eine Impulsfolgefrequenz von 1000/sec gewährleistet bei sehr kurzen Einzelimpulsen eine hohe zeitliche Auflösung. Das reflektierte Echosignal erzeugt nach Verstärkung auf einem Oszilloskop Lichtpunkte, die in ihrer Helligkeit der Stärke des Echos proportional sind und ihre Position entsprechend der Bewegung der reflektierenden Strukturen während der Herzaktion verändern. Führt man senkrecht zu dieser eindimensionalen Lichtpunkt-Folge als zweite Dimension ein Zeitraster ein, so ergeben sich als Muster der sich bewegenden reflektierenden Objekte verschiedene Wellenlinien. Man erhält ein Zeitabstandsdiagramm, das die Bewegungsmuster und Entfernungen der vom Schallstrahl erfaßten kardialen Strukturen darstellt. Dieses sogenannte "time-motion"-Verfahren wurde zur Erstellung der Echokardiogramme in der vorliegenden Arbeit benutzt.

2.1.2.3 Registrierung

Zur echokardiographischen Untersuchung befindet sich der Patient üblicherweise mit erhöhtem Oberkörper in Rücken- oder leichter Linksseitenlage. Die Standardposition des Schallkopfes ist der 3. oder 4. Interkostalraum links parasternal im Bereich der absoluten Herzdämpfung, da Ultraschall in den verwendeten Frequenzen von Knochen- und Lungengewebe früh absorbiert wird und sie deshalb schlecht durchdringt. Der Untersucher "schwenkt" den Schallkopf von einem Punkt des Thorax aus in Form eines Bogenabschnittes entlang der Längsachse des Herzens, wodurch die in Abb. 1 schematisch dargestellten Strahlengänge erzielt werden.

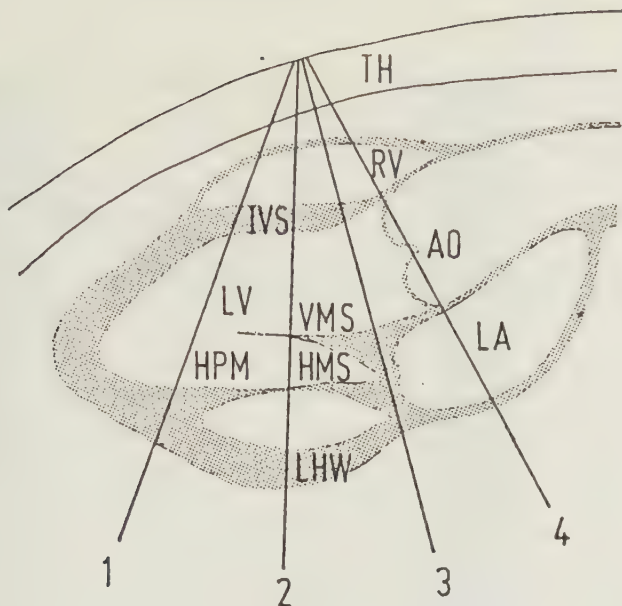


Abb. 1:
Schematisches Schnittbild der vorderen Thoraxwand und des Herzens entlang der kardialen Längsachse. Eingezeichnet sind vier Strahlengänge, die bei verschiedenen Neigungswinkeln des Schallkopfes von einem Punkt aus erzielt werden können. TH Thoraxwand, RV Cavum des rechten Ventrikels, IVS Interventrikuläres Septum, LV Cavum des linken Ventrikels, AO Lumen der Aorta, VMS Vorderes Mitralsegel, HMS Hinteres Mitralsegel, HPM Hinterer Papillarmuskel, LA Cavum des linken Vorhofs, LHW Linksventrikuläre Hinterwand (nach Feigenbaum, 37)

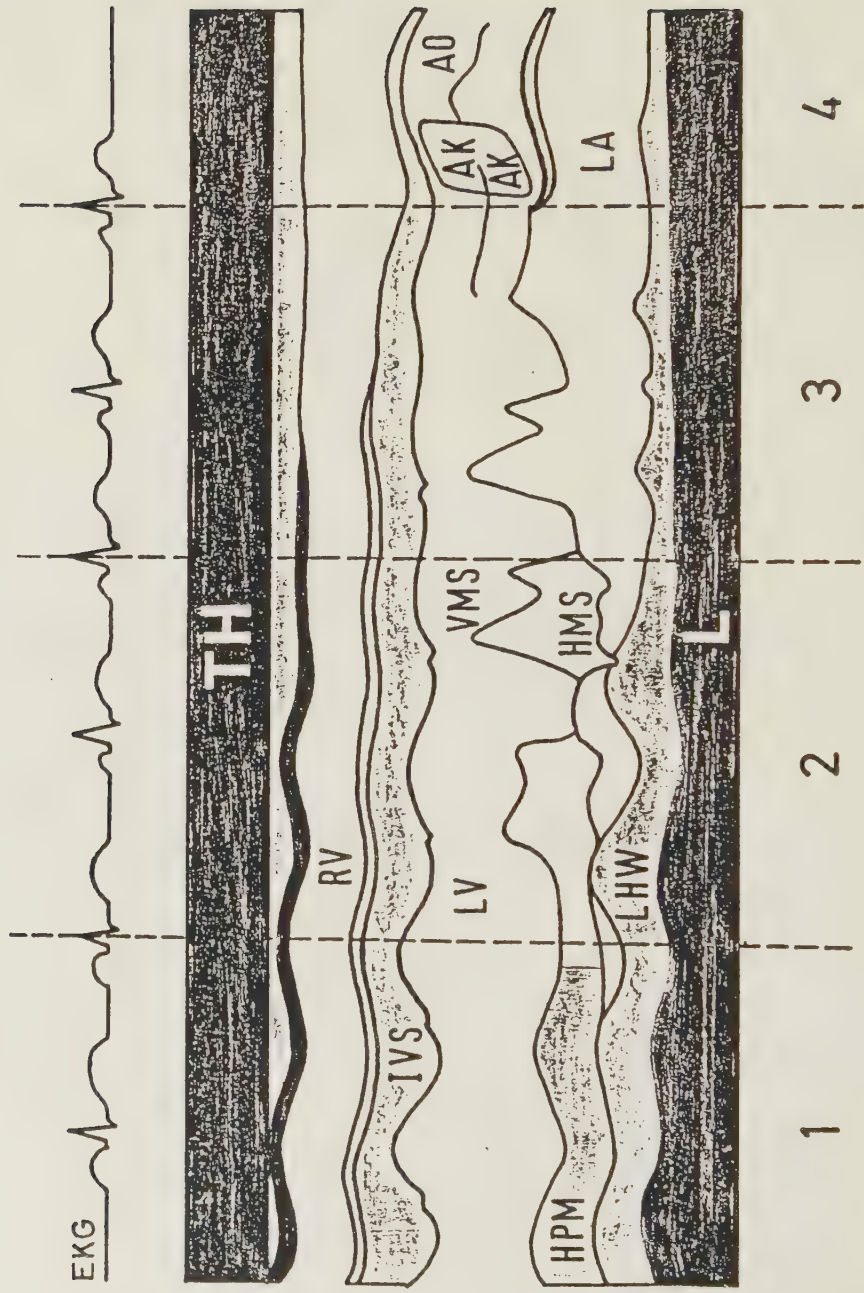


Abb. 2: Schematisiertes Echokardiogramm, das entsteht, wenn der Schallkopf von Pos. 1 der Abb. 1 nach Pos. 4 geschwenkt wird. Zusätzliche Abkürzungen: AK Aortenklappe, L Lunge, Erläuterung im Text

Abb. 2 zeigt in schematischer Form das Echokardiogramm, das sich bei der apikobasalen Schwenkung des Schallkopfes von Position 1 nach Position 4 in Abb. 1 ergibt. Der auf die Herzspitze gerichtete (Pos. 1) Strahlengang läßt im Echokardiogramm die Lumina des rechten und des linken Ventrikels (RV, LV) erkennen. Bei leichter Schwenkung des Schallkopfes nach medial und kranial kommen das vordere und das hintere Mitralsegeloecho (VMS u. HMS) ins Bild (Pos. 2).

Bei weiterer Neigung kommt nur noch das vordere Mitralsegel zur Darstellung, das in Pos. 3 seine größte Amplitude zeigt und in Pos. 4 in die hintere Aortenwurzel übergeht. Das Echo des Septum interventriculare (IVS) setzt sich in dem der vorderen Aortenwurzel fort. So erkennt man in Pos. 4 links den rechten Ausflußtrakt, das Aortenlumen (AO) mit den Aortenklappen (AK), dahinter das Cavum des linken Vorhofs (LA).

Auf jedem Echokardiogramm sind Punkte markiert, die der zeitlichen und räumlichen Orientierung dienen. Der in vertikaler Richtung gewählte Punkteabstand entspricht 1 cm Schichtdicke, der horizontale Punkteabstand 0,5 sec Laufzeit. Das eingeblendete EKG erlaubt die Zuordnung der echokardiographischen Bewegungsmuster zum Herzzyklus.

2.1.2.4 Echokardiographische Parameter

Aus den im Zeit-Abstands-Diagramm (Abb. 2) erkennbaren intrakardialen Strukturen ergeben sich grundsätzlich folgende Möglichkeiten zur quantitativen Beurteilung von

1. Durchmessern der Herzhöhlen und Änderungen dieser Durchmesser während des gesamten Herzzyklus
2. Wanddicken, Dickenänderungen und Wandamplituden
3. Ausmaß und Geschwindigkeit der Bewegung kardialer Strukturen während des Herzzyklus.

In unserer Untersuchung wurden die folgenden echokardiographischen Meßgrößen bestimmt (vgl. Tab. I).

2.1.2.4.1 Durchmesser und prozentuale Durchmesserverkürzung

Wir ermittelten den Präejektionsdurchmesser (PED) als die größte im Echokardiogramm meßbare Entfernung zwischen dem Endokard des Ventrikelseptums und dem der linksventrikulären Hinterwand (4, 8, vgl. Abb. 3). Er stellt zeitlich den Beginn der Austreibungsphase dar. Der kleinste Abstand zwischen dem Endokard des Septums und dem der linken Hinterwand ergibt den endsystolischen Durchmesser (ESD) (vgl. Abb. 3).

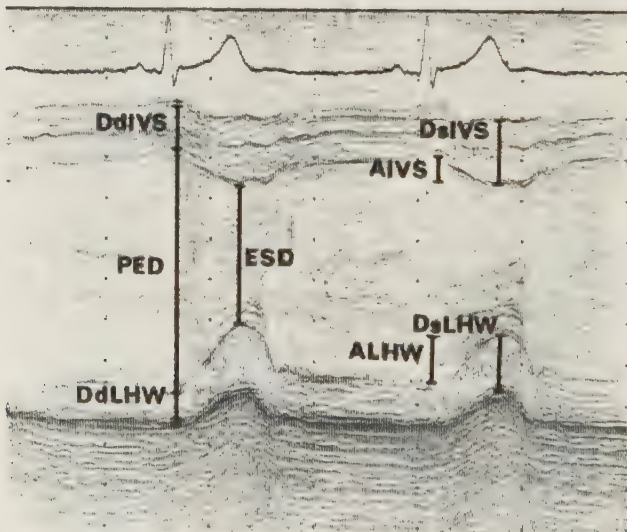


Abb. 3: Echokardiographische Originalregistrierung (Normalperson) des linken Ventrikels; eingezeichnet die gemessenen echokardiographischen Parameter. DdIVS diastol. Dicke des Septum interventriculare, DsIVS systol. Dicke des Septum interventriculare, PED Prä-Ejektionsdurchmesser, ESD endsystolischer Durchmesser, DdLHW diastol. Dicke der Hinterwand, DsLHW systol. Dicke der Hinterwand, AIVS Amplitude des Septum interventriculare, ALHW Amplitude der Hinterwand (vgl. Tab. I).

Tab. I: Zusammenfassung der gemessenen und abgeleiteten Parameter mit der jeweiligen Abkürzung, Formel und Einheit

Abkürzung	Meßgröße	Formel	Einheit
RR syst.	Systolischer arterieller Blutdruck	-	mm Hg
RR diast.	Diastolischer arterieller Blutdruck	-	mm Hg
HF	Herzfrequenz	-	S/min
PEP	Prä-Ejektionsdurchmesser	-	mm
ESD	Endsystolischer Durchmesser	-	mm
Dd LHM	Diastolische Dicke der Hinterwand	-	mm
Ds LHM	Systolische Dicke der Hinterwand	-	mm
Dd IVS	Diastolische Dicke des Septum interventriculare	-	mm
Ds IVS	Systolische Dicke des Septum interventriculare	-	mm
A LHM	Systolische Amplitude der Hinterwand	-	mm
A IVS	Systolische Amplitude des Septum interventriculare	-	mm
PEP	Prä-Ejektionszeit	-	msec
PEPI	Prä-Ejektionszeit (korr.) $\times_1$	-	msec
LVET	Linksventrikuläre Ejektionszeit	-	msec
LVETI	Linksventrikuläre Ejektionszeit (korr.) $\times_1$	-	msec
PEP/LVET	Quotient aus PEP und LVET	$\frac{PEP}{LVET}$	-
QS ₂	Totale elektromechanische Systolendauer	-	msec
QT	Elektrische Systolendauer	-	msec
QT-QS ₂	Differenz aus QT und QS ₂	QT - QS ₂	msec
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit	-	msec

$\times_1$: Frequenzkorrigiert nach Weissler (143) (PEPI = PEP + 0,4 HF; LVETI = LVET + 1,7 HF)

Tab. I: Fortsetzung

Abkürzung	Meßgröße	Formel	Einheit
RR	Mittlerer arterieller Blutdruck	$RR \text{ diast.} + 1/3 (RR \text{ syst.} - RR \text{ diast.})$	mm Hg
ΔDs (= FS)	Prozent. systol. Durchmesserverkürzung	$\frac{PED - ESD}{PED} \times 100$	%
EDV	Enddiastolisches Volumen	PED^3	ml
EDV(T)	Enddiastolisches Volumen (korr.) $\times 2$	siehe Fußnote	ml
ESV	Endsystolisches Volumen	EDV^3	ml
ESV(T)	Endsystolisches Volumen (korr.) $\times 2$	siehe Fußnote	ml
SV	Schlagvolumen	$EDV - ESV$	ml
SV(T)	Schlagvolumen (korr.) $\times 2$	$EDV(T) - ESV(T)$	ml
HW	Herzminutenvolumen	$SV \times HF$	l
HW(T)	Herzminutenvolumen (korr.) $\times 2$	$SV(T) \times HF$	l
EF	Ejektionsfraktion	$\frac{EDV - ESV}{EDV}$	%
EF(T)	Ejektionsfraktion (korr.) $\times 2$	$\frac{EDV(T) - ESV(T)}{EDV(T)}$	%
Dds LHM	Prozent. systol. Dickenzunahme d. Hinterwand	$\frac{Ds LHM - Dd LHM}{Dd LHM} \times 100$	%
Dds IVS	Prozent. systol. Dickenzunahme d. Sept.interventr.	$\frac{Ds IVS - Dd IVS}{Dd IVS} \times 100$	%
WS: ESD	Relative systolische Wanddicke	$\frac{(Ds LHM + Ds IVS)}{ESD}$	-
TPR	Totaler peripherer Widerstand	$RR : HW$	res. units
σ	Zirkumferentielle Wandspannung (Ende isovol. Kontraktion)	$\frac{RR \text{ diast.} \times PED}{Dd LHM \times 2} \cdot 1 - \frac{PED}{8(PED + Dd LHM)}$	$\text{dyn/cm}^2 \times 10^3$
VΔD (=Vcf)	Mittl. Durchmesserverkürzungsgeschwindigkeit	$\frac{PED - ESD}{PED \times LVET}$	D/s (circ./s)

$\times 2$: Volumenkorrektur nach Teichholz (133) durch Berechnung der systol. und diastol. Volumina nach der Formel: $V = (7,0/2,4 + D) (D^3)$, wobei V = Volumen und D = echokardiographisch gemessener innerer Durchmesser ist.

Als einen wichtigen Parameter der linksventrikulären Pumpfunktion bestimmten wir die prozentuale Verkürzung des Ventrikeldurchmessers während der Systole (ΔDs oder FS), die sich aus der Beziehung

$$\Delta Ds = \frac{PED - ESD}{PED} \times 100 \quad \text{errechnen läßt.}$$

Dadurch, daß das Ausmaß der Durchmesseränderung stets in Relation zum PED betrachtet wird, ist der Einfluß der individuellen Herzgröße ausgeschaltet.

ΔDs ist nach Hood und Mitarb. vor allem für die Größe des Schlagvolumens bestimmend (56) und weist eine enge Korrelation zur Auswurffraktion auf (43).

2.1.2.4.2 Wanddicken und prozentuale Wanddickenveränderung

Weiterhin wurden die systolische und diastolische Dicke von linksventrikulärer Hinterwand (LHW) und Septum interventriculare (IVS) ausgemessen (Abb. 3) und die prozentuale systolische Dickenzunahme errechnet: an Hinterwand und Septum wurde die jeweils größte erreichte systolische ($DsLHW$ und $DsIVS$) bzw. kleinste diastolische ($DdLHW$ und $DdIVS$) Dicke gemessen und daraus die jeweilige prozentuale systolische Dickenzunahme ($DdsLHW$ und $DdsIVS$) ermittelt:

$$DdsLHW = \frac{DsLHW - DdLHW}{DdLHW} \times 100$$

$$DdsIVS = \frac{DsIVS - DdIVS}{DdIVS} \times 100$$

2.1.2.4.3 Relative systolische Wanddicke und Wandamplituden

Die relative systolische Wanddicke $WS:ESD$ wurde nach der Formel

$$WS:ESD = \frac{DsLHW + DsIVS}{ESD} \quad \text{berechnet.}$$

Die Amplitude der linksventrikulären Hinterwand (ALHW) bestimmten wir als senkrechten Abstand zwischen den Positionen des Endokards vor Beginn der Austreibung und am Ende der Systole. Die Amplitude des Septum interventriculare (AIVS) wurde entsprechend als senkrechter Abstand der Positionen des septalen Endokards zu den gleichen Zeitpunkten gemessen (vgl. Abb. 3).

2.1.2.4.4 Volumengrößen

Die Bestimmung der Ventrikelvolumina durch Kubierung der endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser wurde ebenfalls durch zahlreiche echokardiographisch-angiographische Vergleichsuntersuchungen verifiziert (25, 42, 108, 132, 133).

In der Prenalterol-Studie benutzten wir die modifizierte Formel nach Teichholz (132, 133)

$$V = (7,0/2,4 + D) (D^3)$$

die eine bessere Korrelation zu angiographisch bestimmten linksventrikulären Volumina aufweist als die Berechnung des Volumens durch Erheben des jeweiligen Durchmessers (D) in die dritte Potenz ($V = D^3$).

Das Schlagvolumen (SV) errechnete sich aus der Differenz von EDV und ESV, die Auswurffrac tion (EF) war definiert als Quotient aus Schlagvolumen und enddiastolischem Ventrikelvolumen.

Das Herzminutenvolumen (HMV) wurde aus dem Produkt von SV und Herzfrequenz/min gebildet.

2.1.2.4.5 Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung

Der totale periphere Widerstand (TPR) leitet sich her aus dem Quotienten von mittlerem arteriellen Blutdruck und Herzminutenvolumen.

Die zirkunferentielle Wandspannung (σ) am Ende der isovolumetrischen Kontraktion wurde entsprechend der von Ratshin (113) angegebenen Formel unter Verwendung des Prä-Ejektionsdurchmessers (PED), der diastolischen Dicke der linksventrikulären Hinterwand (DdLHW) und des arteriellen diastolischen Blutdrucks (RR diast.) errechnet.

$$\sigma = \frac{RR \text{ diast.} \times PED}{DdLHW \times 2} \times \left[1 - \frac{PED}{8 (PED + DdLHW)} \right]$$

Sie ist ein Maß des ventrikulären Afterload und korreliert signifikant mit entsprechenden Ergebnissen der quantitativen Angiokardiographie.

2.1.2.4.6 Mittlere Durchmesserverkürzungs- geschwindigkeit

Die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionszeit (LVET) aus der Bewegung der Aortenklappe ermöglichte die Ermittlung der mittleren Geschwindigkeit der Durchmesserverkürzung ($V\Delta D$ oder Vcf). Sie errechnet sich aus der Differenz zwischen PED und ESD dividiert durch das Produkt aus PED und LVET.

$$Vcf = \frac{PED - ESD}{PED \times LVET} \quad D/sec$$

Die Beeinflussbarkeit von Vcf durch die ventrikuläre Nachlast sowie ihre Abhängigkeit vom inotropen Zustand des Herzen wurden wiederholt untersucht (55, 110).

2.1.3 Systolische Zeitintervalle

2.1.3.1 Zur Methode

Nachdem Blumberger (13) bereits 1940 auf den engen Zusammenhang zwischen systolischen Zeitintervallen (STI) und linksventrikulärer Hämodynamik hingewiesen hatte, erlebten die STI, die zwischenzeitlich vielfach zur Beurteilung der Herzfunktion herangezogen worden waren, durch Publikationen der Arbeitsgruppe von Weissler in letzter Zeit eine Renaissance (14, 15, 79, 88, 89, 90, 129, 141, 143). Weissler et al. wiesen in ihren Untersuchungen auf die Beziehung zwischen STI und invasiv gewonnenen hämodynamischen Befunden hin (143). Auf Grund der einfachen Durchführung der Untersuchung, der guten Reproduzierbarkeit und ihrer großen Sensitivität nehmen die STI speziell bei der Bestimmung von Arzneimittelwirkungen eine hervorragende Stellung ein. Verschiedene positiv inotrope Substanzen wurden mit Hilfe der STI erfolgreich untersucht (19, 49, 63, 123, 130).

2.1.3.2 Registrierung

In unseren Untersuchungen wurden die STI aus simultanen Aufzeichnungen von Karotispulskurve, Phonokardiogramm und EKG sowie einem eindimensionalen Zwei-Kanal-Echokardiogramm mit gleichzeitiger Registrierung von linkem Ventrikel und Aortenwurzel abgeleitet.

2.1.3.3 Meßgrößen

2.1.3.3.1 Prä-Ejektionszeit und linksventrikuläre Ejektionszeit

Die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET) wurde im Echokardiogramm von Aortenklappenöffnung bis -schluß gemessen (vgl. Abb. 4). So wurden Ungenauigkeiten, die durch Registrierung dieser Zeit an der Karotispulskurve entstehen, vermieden (90).

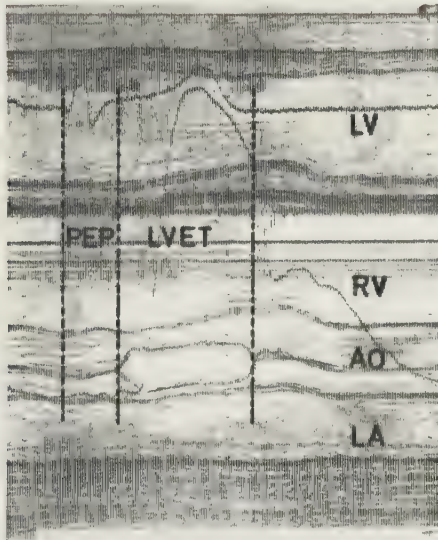


Abb. 4:

Echokardiographische Zweikanalregistrierung des linken Ventrikels (oben) und der Aortenwurzel (Normalperson). Eingebildet sind Karotis-Pulskurve, Phonokardiogramm und EKG. PEP (Prä-Ejektionszeit): Intervall zwischen QRS-Beginn und Aortenklappenöffnung. LVET (linksventrikuläre Ejektionszeit): Intervall zwischen Aortenklappenöffnung und -schluß. Sonstige Abkürzungen vgl. Abb. 1.

Die Prä-Ejektionszeit (PEP) entspricht dem Intervall zwischen der QRS-Initialschwankung und der Aortenklappenöffnung (QS_2 - LVET), vgl. Abb. 4. In der Prenalterolstudie werden beide Parameter nach der von Weissler ermittelten Regressionsformel für männliche Probanden frequenzkorrigiert (LVET I, PEP I) (143).

2.1.3.3.2 Totale elektromechanische Systolendauer und elektrische Systolendauer

Die totale elektromechanische Systolendauer (QS_2) entspricht der Zeit vom Beginn der ventrikulären Depolarisation bis zu den ersten hochfrequenten Schwingungen der Aortenkomponente des II. Herztones (143).

Die elektrische Systolendauer QT wurde bestimmt als Zeit von Beginn der ventrikulären Depolarisation bis zum Ende der Repolarisation.

Aus beiden wurde die Differenz $QT - QS_2$ gebildet. Dieser Parameter wurde von Boudoulas et al. beschrieben: bei adrenerger Stimulation wurde eine signifikante Verkürzung von QS_2 bei unveränderter Dauer von QT beobachtet, was einer relativen Verlängerung von QT gleich kommt. Da QT normalerweise kürzer als QS_2 ist, sollte die Dauer von QT immer im Verhältnis zur Dauer von QS_2 betrachtet werden. Boudoulas et al. postulieren, daß eine Umkehrung des normalen QT- QS_2 -Verhältnisses einen einfach zu messenden Hinweis auf eine gesteigerte adrenerge Aktivität darstellen könnte (15).

2.1.3.3 Isovolumetrische Kontraktionszeit

Die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) wurde von den ersten hochfrequenten Anteilen des I. Herztones bis zur Aortenklappenöffnung gemessen und nach Luisada um 20 msec korrigiert (90).

2.1.4 Biochemische Bestimmungen

2.1.4.1 Plasmakatecholaminspiegel

Die Bestimmung der Plasmakatecholaminspiegel erfolgte radioenzymatisch nach Peuler und Johnson (104). Die Methode basiert auf dem Gebrauch des Enzyms Katecholoxymethyltransferase zur Übertragung einer radioaktiv markierten Methylgruppe von $^3\text{CH}_3\text{-S-Adenosyl-Methionin}$ auf die OH-Gruppe in 3er Position der endogenen Katecholamine. Nach mehrfacher chromatographischer Reinigung wird die übertragene Radioaktivität mit einem beta-Zähler nachgewiesen.

2.1.4.2 Plasma-Renin-Aktivität

Die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität wurde im Radioimmuno-Assay (RIA) nach Haber et al. durchgeführt (48). Hierbei wird ein Angiotensinogen-Standard mit Plasma versetzt und das entstehende Angiotensin I im RIA gemessen.

2.1.4.3 Prenalterol-Plasmaspiegel

Die Prenalterol-Plasmaspiegel wurden gaschromatographisch und massenspektrometrisch nach Ervik et al. gemessen (36).

2.2 Untersuchte Personen

Das Versuchskollektiv bestand aus 7 normotonen und normalgewichtigen männlichen Probanden im Alter von 25 - 34 Jahren (mittleres Alter 28,6 Jahre). Sie waren nach anamnestischen, klinischen und elektrokardiographischen Kriterien herzgesund. Keiner von ihnen

PROBAND	GESCHLECHT	ALTER	GEWICHT	KÖRPERGRÖSSE
K.A.	männlich	27 J.	76,0 kg	185 cm
S.T.	männlich	26 J.	76,0 kg	183 cm
L.W.	männlich	25 J.	72,0 kg	181 cm
R.G.	männlich	34 J.	75,0 kg	186 cm
F.G.	männlich	31 J.	75,5 kg	186 cm
L.W.	männlich	31 J.	61,0 kg	170 cm
K.G.	männlich	26 J.	77,0 kg	183 cm
-	-	$\bar{x} : 28,6 J.$	73,2 kg	182 cm

Tabelle II: Untersuchte Probanden

stand unter einer medikamentösen Therapie. Die Versuchspersonen waren über Art und Zweck der Studie informiert und hatten ihre Zustimmung zur Durchführung gegeben (vgl. Tab. II).

2.3 Technische Hilfsmittel

Die echokardiographische Untersuchung wurde mit einem elektronischen Sektorscanner der Firma Toshiba (Toshiba SSH 10 A) mit einer Schallfrequenz von 2,25 MHz durchgeführt. Mit einem Fiberoptik-Registriergerät (Honeywell-Visicorder-Oszillograph LS-6) wurden Echokardiogramm, EKG, Phonokardiogramm und Karotispulskurve mit einer Geschwindigkeit von 100 mm/sec simultan aufgezeichnet. Zur echokardiographischen Bestimmung der systolischen Zeitintervalle wurde die simultane Zweikanal-Registrierung des linken Ventrikels und der Aortenwurzel benutzt. Verglichen wurden nur genau einander entsprechende qualitative hochwertige Ventrikelaufzeichnungen eines Probanden.

2.4 Auswertung und Statistik

Die Meßergebnisse entsprechen Mittelwerten aus drei konsekutiven Herzzyklen.

Die Auswertung der Registrierungen wurde jeweils von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen. Signifikante Unterschiede der Wertepaare ergaben sich dabei für keinen Parameter.

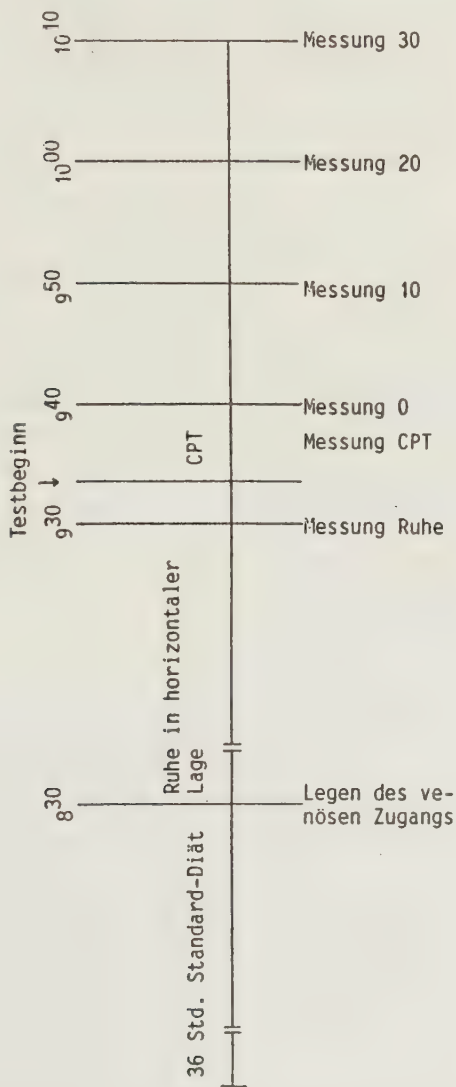
Die statistische Auswertung wurde mit Varianzanalyse, dem Wilcoxon-Rang-Test sowie dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt.

3 Sympatho-adrenerge Aktivierung durch den Cold-Pressor-Test

3.1 Durchführung des CPT

In Vorbereitung eines jeden Untersuchungstermins hielten die Versuchspersonen eine 36-stündige Standard-Diät ein, die eine Karenz von Milch und Milchprodukten, Pflanzenfetten, fetten Speisen, Kaffee, Tee, Kakao, Alkohol und Nikotin vorschrieb. Sie erschienen um 8,30 h morgens zur Untersuchung. Nach Legen eines peripheren venösen Zugangs am rechten Unterarm (Butterfly) zur späteren Blutentnahme, der durch kontinuierliche Durchspülung mit 0,9 % Kochsalz freigehalten wurde und nach Befestigung der Abnehmer für das Phonokardiogramm und die Karotispulskurve ruhten die Versuchspersonen in bequemer horizontaler Lage für 60 Minuten in einem schallgedämpften Raum. Dadurch wurde eine Beeinflussung der später gemessenen Katecholaminspiegel durch den Einstich der Kanüle auf ein Minimum reduziert (20, 23). Beim anschließenden CPT wurde in Abwandlung der Methodik der Erstbeschreiber Hines und Brown (53) der gesamte linke Unterarm bis zum Ellenbogen in eine Wanne mit ca. 4 °C kaltem Eiswasser getaucht. Blutentnahmen zur Bestimmung von Noradrenalin (NA), Adrenalin (A), Dopamin und Plasma-Renin-Aktivität (PRA) wurden vor dem Test und nach drei Minuten im Eiswasserbad vorgenommen. Anschließend wurde der Kältereiz beendet. Die weiteren Messungen wurden zusätzlich zu diesen Zeitpunkten nach 0, 10, 20 und 30 Minuten nach Testende durchgeführt. Sie bestanden in der Registrierung des Blutdrucks sowie der Anfertigung eines Echokardiogramms (UKG) mit simultaner Aufzeichnung von EKG, Phonokardiogramm (PKG)

und Karotispulskurve (CPK). Das Schema I verdeutlicht die Durchführung der Untersuchung.



Schema I: Studienprotokoll für den Cold-Pressor-Test (CPT)

Die Registrierung eines Untersuchungsganges umfaßte 6 konsekutive Meßzeitpunkte.

1. Meßzeitpunkt (Messung Ruhe)

Kontrolluntersuchung in Ruhe mit Blutdruckmessung, Blutentnahmen zur Bestimmung von Noradrenalin (NA), Adrenalin (A), Dopamin, Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und klinisch-chemischen Routineparametern sowie Anfertigung eines Echokardiogramms mit simultaner Aufzeichnung von EKG, PKG und CPK.

2. Meßzeitpunkt (Messung CPT)

Nach 3 Minuten im Eiswasserbad Registrierung wie oben.

3. bis 6. Meßzeitpunkt

Messungen 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT mit Registrierung eines Echokardiogramms mit EKG, Phonokardiogramm und Karotispulskurve sowie Messung des Blutdrucks.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Klinische Auswirkungen

3.2.1.1 Arterieller Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF)

Sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz stiegen unter dem Kältereiz bei allen Probanden an. Der Ausgangswert des arteriellen Mitteldruckes (RR) betrug $97,0 \pm 4,4$ mmHg (vgl. Abb. 5).

Dem Anstieg im CPT um 36,8% auf $132,6 \pm 13,3$ mm Hg ($p < 0,001$) lagen etwa proportionale Erhöhungen des

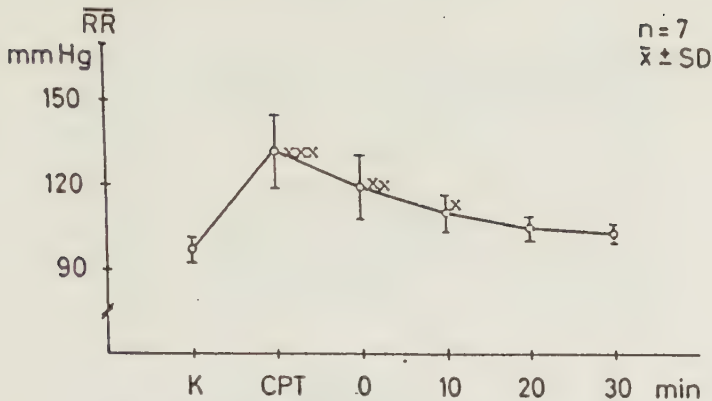


Abb. 5: Verhalten des mittl. arteriellen Blutdrucks vor (K), während (CPT) und 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT
 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

systolischen und des diastolischen Blutdruckes zu Grunde. Der systolische stieg von 125 ± 14 auf 165 ± 15 mm Hg, der diastolische von 83 ± 4 auf 116 ± 13 mm Hg. Nach Beendigung des Kältereizes (Zeitpunkt 0 nach CPT) erfolgte ein sofortiger Abfall des arteriellen Mitteldruckes auf $119,5 \pm 11,6$ mm Hg, der sich kontinuierlich fortsetzte, so daß 20 min. nach CPT mit einem Wert von $105,2 \pm 4,6$ mm Hg kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr feststellbar war (vgl. Abb. 6).

Ein Anstieg der Herzfrequenz war nur während des CPT nachweisbar. Der Wert lag in Ruhe bei $55,8 \pm 8,9$ S/min. Im CPT stieg er um 11,6 % auf $62,3 \pm 5,4$ S/min an ($p < 0,01$). Die Messung sofort nach CPT ergab $54,8 \pm 6,9$ S/min, womit der Ausgangswert bereits zu diesem Zeitpunkt wieder erreicht war. (Vgl. Abb 6., Einzel- und Mittelwerte s. Tab. 1,2 und 19 im Anhang).

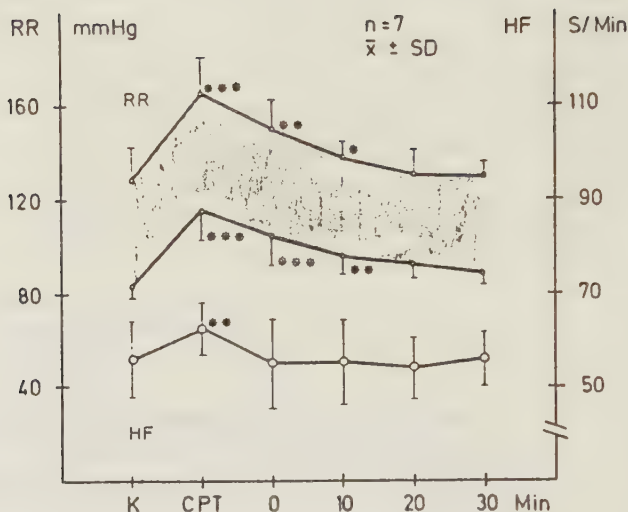


Abb. 6: Arterieller Blutdruck (RR, der graue Bereich entspricht der Blutdruckamplitude) und mittlere Herzfrequenz (HF) vor (K), während (CPT) und 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

3.2.1.2 Nebenwirkungen

Der CPT wurde von allen Probanden als subjektiv sehr unangenehm geschildert. Fünf von ihnen gaben an, daß die starke Wahrnehmung des Eiswassers nach ca. 3 Minuten nachlasse, bei zweien steigerte sich die Empfindung der Kälte eher, wobei nur einer einen regelrechten Schmerzreiz angab.

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen, die einen Abbruch des Versuchs notwendig gemacht hätten, traten in keinem Fall auf.

3.2.2 Echokardiographische Parameter

3.2.2.1 Durchmesser und prozentuale Durchmesser- verkürzung des linken Ventrikels

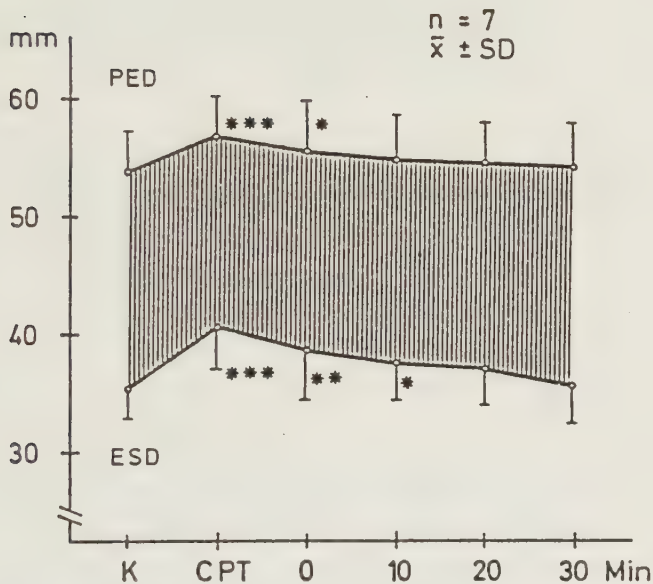


Abb. 7: Prä-Ejektionsdurchmesser (PED) und endsystolischer Durchmesser (ESD) vor (K) während (CPT) und 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT. Der gestreifte Bereich entspricht der systolisch-diastolischen Durchmesser-differenz

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

Vor Beginn des Kältereizes lagen Prä-Ejektions-durchmesser (PED) und endsystolischer Durchmesser (ESD) mit $53,7 \pm 2,9$ mm und $35,1 \pm 3,1$ mm im oberen Normbereich. Beide Größen stiegen bei allen Probanden signifikant an, wobei der endsystolische Durchmesserzuwachs um 15,7 % auf $40,6 \pm 3,7$ mm stärker ausgeprägt war als der des Prä-Ejektionsdurchmessers um 5,8 % auf $56,8 \pm 3,1$ mm ($p < 0,001$). Nach 30 min waren die Ausgangswerte wieder erreicht (vgl. Abb. 7, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 8, 9 u. 19, S. 117, 118 u. 123).

Bedingt durch die vergleichsweise stärkere Zunahme des ESD nahm die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung ΔD_s von $34,6 \pm 3,1 \%$ auf $28,4 \pm 3,6 \%$ ab ($p < 0,001$) und erreichte den Ruhewert ebenfalls nach 30 min (vgl. Abb. 8, Mittelwerte s. Tab. 19, S. 123).

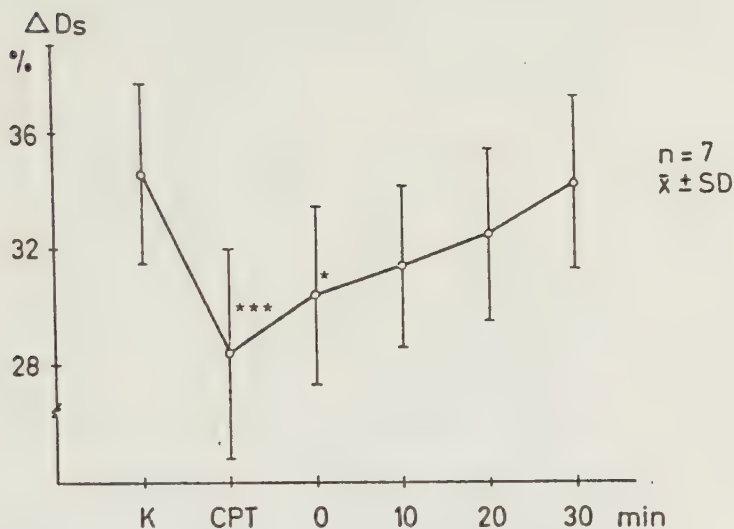


Abb. 8: Prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (ΔD_s) vor (K) während (CPT) sowie 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT
 * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

3.2.2.2 Wandamplituden, prozentuale Wanddicken- änderung und relative systolische Wanddicke

Die Amplitude der linksventrikulären Hinterwand (ALHW) lag mit $13,9 \pm 1,6$ mm im oberen Normbereich. Im CPT fand eine Abnahme dieses Wertes um 18,0 % auf $11,4 \pm 1,7$ mm statt ($p < 0,001$).

Zu den folgenden Meßzeitpunkten nahm die Amplitude wieder kontinuierlich zu und hatte nach 30 min mit $13,1 \pm 1,6$ mm den Ausgangswert fast wieder erreicht (vgl. Abb. 9).

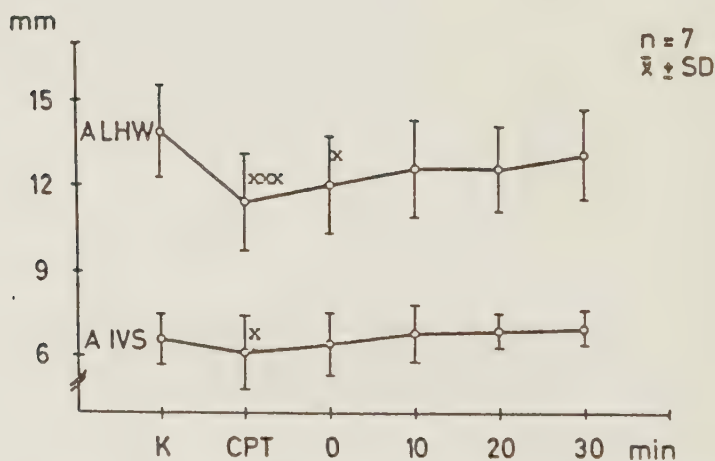


Abb. 9: Systolische Amplitude der Hinterwand (ALHW) und systolische Amplitude des Septum interventriculare (AIVS) vor (K), während (CPT) und 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

Ein ähnliches Verhalten zeigte die Amplitude des Septum interventriculare (AIVS): der Ruhewert von $6,6 \pm 0,9$ mm nahm im CPT um 7,6 % auf $6,1 \pm 1,3$ mm ab ($p < 0,05$); in den nächsten 30 min stieg sie auf $7,0 \pm 0,6$ mm an (vgl. Abb. 9, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 14, 15 und 19, S. 120, 121 u. 123).

Die prozentuale systolische Wanddickenveränderung betrug für die linksventrikuläre Hinterwand (DdsLHW) zum Zeitpunkt der Kontrolle $69,1 \pm 14,8$ %. Während des Kältereizes nahm sie auf $40,3 \pm 13,2$ % ab, was einer Minderung des Ausgangswertes um 40,2 % entspricht ($p < 0,01$).

Wie die Wandamplituden nahm auch dieser Wert zu den folgenden Meßzeitpunkten wieder zu, entsprach aber nach 30 min mit $64,2 \pm 7$ % noch nicht ganz dem Ruhewert. Ein entsprechendes Bild zeigte die prozentuale systolische Dickenänderung des Septum interventriculare (DdsIVS). Sie sank von $29,8 \pm 5,8$ % auf $18,3 \pm 6,0$ % im CPT um 35,2 % des Ausgangswertes ab ($p < 0,01$), hatte diesen jedoch bereits 10 min nach dem Wasserbad $29,7 \pm 3,5$ % wieder erreicht.

Die relative systolische Wanddicke (WS:ESD) betrug unter Ruhebedingungen $0,68 \pm 0,07$. Sie fiel im CPT um 25,6 % auf $0,64 \pm 0,09$ ab ($p < 0,001$). Die folgenden Messungen zeigten einen gleichmäßigen Wiederanstieg bis zum Erreichen des Ausgangswertes nach 30 min (vgl. Abb. 10, Mittelwerte siehe Tab. 19 S. 123).

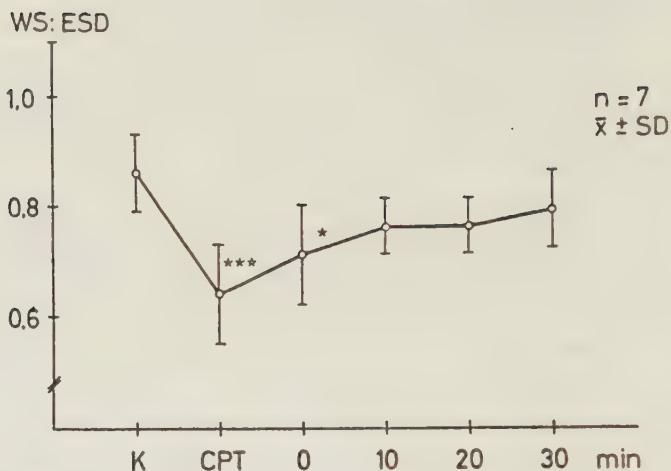


Abb. 10: Relative systolische Wanddicke (WS : ESD) vor (K), während (CPT) und 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT
* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

3.2.2.3 Volumengrößen

Die Ventrikelvolumina reagierten auf den Kältereiz mit einem signifikanten Anstieg: das enddiastolische Volumen (EDV) mit einem Ruhewert von $156,2 \pm 26,5$ ml nahm um durchschnittlich 29,0 ml zu, was einer Steigerung um 18,5 % entspricht. Der Anstieg des endsystolischen Volumens (ESV) lag mit 24,3 ml etwas darunter, doch betrug der prozentuale Anstieg bei einem Ausgangsvolumen von $44,3 \pm 11,8$ ml 54,8 %. Im weiteren Verlauf normalisierten sich beide Parameter kontinuierlich und lagen nach 30 min nur noch knapp oberhalb der Ausgangsvolumina.

Das aus ESV und EDV errechnete Schlagvolumen (SV) verhielt sich entsprechend dem Anstieg dieser beiden Größen während des CPT: auf Grund der leichten Mehrzunahme des EDV stieg es nur geringgradig und statistisch nicht signifikant an (vgl. Abb. 11).

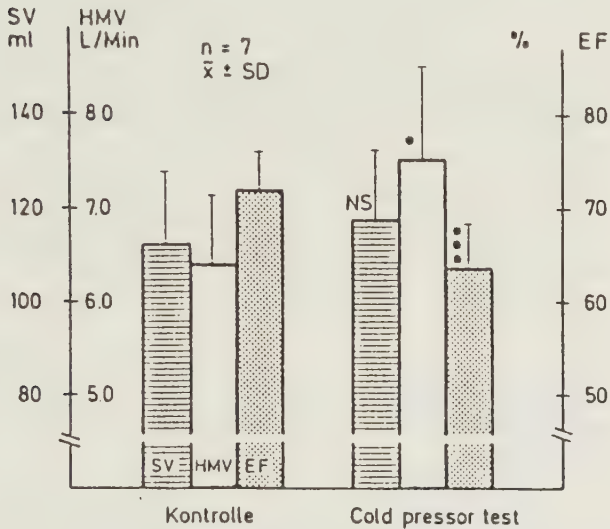


Abb. 11: Schlagvolumen (SV), Herzminutenvolumen (HMV) und Ejektionsfraktion (EF) vor dem CPT (Kontrolle) und während des CPT
 * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

Somit war die Erhöhung des Herzminutenvolumens (HMV) von $6,18 \pm 0,74$ l um $1,07$ l oder $17,3$ % ($p < 0,05$) fast ausschließlich frequenzbedingt. Der Anstieg war parallel zu der Herzfrequenz auch nur während des Kältereizes nachweisbar und hatte sich zum Zeitpunkt 0 min nach CPT bereits wieder normalisiert. Dadurch, daß das EDV um $4,7$ ml mehr zunahm als das ESV, sank die Ejektionsfraktion (EF) um $8,5$ % (absoluter Wert $p < 0,001$): entsprechend dem konti-

nuierlichen Anstieg des EDV nach CPT hatte auch sie ihren Ausgangswert von $71,9 \pm 4,0 \%$ nach 30 min wieder erreicht, (vgl. Abb. 1, Mittelwerte siehe Tab. 19, S. 123).

3.2.2.4 Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung

Der totale periphere Widerstand (TPR) erreichte im CPT einen Wert von $18,35 \pm 2,75$ resistance units, was bei einem Kontrollwert von $16,07 \pm 1,65$ resistance units einer Erhöhung von 14,2 % entsprach ($p < 0,05$) (Abb. 12). Allerdings erlangte dieser Parameter sein Maximum von $19,2 \pm 4,32$ res. units erst zum Zeitpunkt 0 nach CPT.

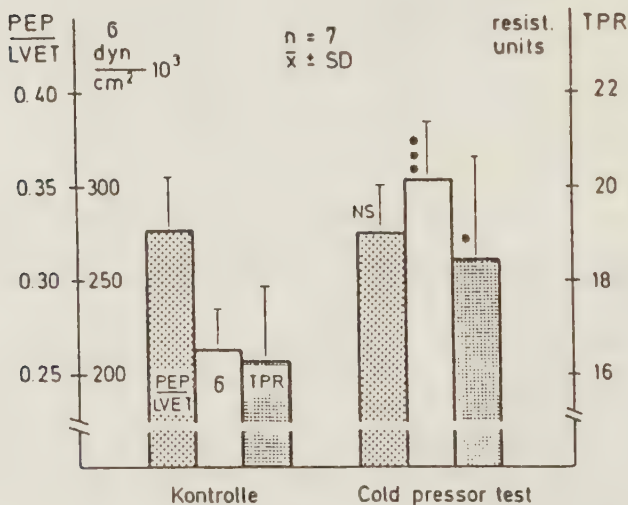


Abb. 12: Quotient aus Prä-Ejektionszeit und links-ventrikulärer Ejektionszeit (PEP/LVET), zirkumferentielle Wandspannung ($\bar{\epsilon}$) und totaler peripherer Widerstand (TPR) vor CPT (Kontrolle) und während des CPT

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ gegenüber K
NS = nicht signifikant

Die instatane zirkumferentielle Wandspannung am Ende der isovolumetrischen Kontraktion (σ) zeigte während des Kältereizes eine ausgeprägte Zunahme um 45,3 % von $207,0 \pm 21,5$ auf $302,1 \pm 33,7 \text{ dyn/cm}^2 \times 10^3$ ($p < 0,001$) (Abb. 12), die sich während der folgenden Meßzeitpunkte langsam zurückbildete und 30 min nach CPT bei $217,1 \pm 18,1 \text{ dyn/cm}^2 \times 10^3$ lag.

3.2.2.5 Mittlere Durchmesser verkürzungs- geschwindigkeit

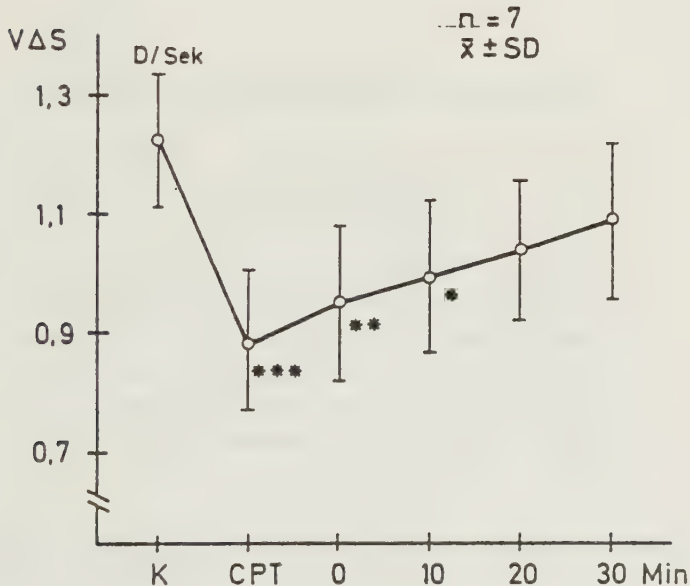


Abb. 13: Systolische Durchmesser verkürzungs-
geschwindigkeit (VΔS) vor (K), während (CPT)
und 0, 10, 20 und 30 Minuten nach CPT
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ gegenüber K

Als zeitabhängiger Funktionsparameter wurde die mittlere Geschwindigkeit der Durchmesserverkürzung ($V\Delta D$) untersucht. Sie nahm trotz des Frequenzanstiegs deutlich ab: von einem Ausgangswert von $1,12 \pm 0,14$ D/s sank sie im CPT auf $0,88 \pm 0,13$ D/s, was einer Minderung von 21,4 % entsprach ($p < 0,001$).

Auch 0 min nach CPT war sie mit 15,2 % unter dem Wert vor CPT noch deutlich erniedrigt, normalisierte sich jedoch innerhalb der nächsten 30 min auf einen Wert von $1,09 \pm 0,13$ D/s (vgl. Abb. 13, Mittelwerte siehe Tab. 19, S. 123).

3.2.3 Systolische Zeitintervalle

3.2.3.1 Prä-Ejektionszeit und linksventrikuläre Ejektionszeit

Sowohl die Prä-Ejektionszeit (PEP) als auch die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET) bleiben während des Kältereizes unverändert. Dementsprechend zeigte auch ihr Quotient (PEP/LVET), dessen Ruhewert bei $0,328 \pm 0,027$ lag, keine Abweichung in CPT (vgl. Abb. 12, Einzel- und Mittelwerte s. Tab. 6, 7 und 19, S. 116, 117 u. 123).

3.2.3.2 Totale elektromechanische Systole (QS_2) und elektrische Systole (QT)

Die Dauer der elektromechanischen Systole, die in Ruhe $420,7 \pm 24,7$ msec betrug, zeigte weder im CPT ($430,7 \pm 14$ msec) noch zu einem folgenden Meßzeitpunkt eine signifikante Veränderung.

Ebenso verhielt sich die elektrische Systole, deren Ruhewert von $376,4 \pm 32,5$ sich im Verlauf des Versuchs nicht signifikant änderte (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 3, 4 u. 19, S. 115 u. 123).

3.2.3.3 Isovolumetrische Kontraktionszeit

Die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) stieg von $62,86 \pm 3,93$ msec auf $67,14 \pm 8,1$ msec an. Ihr 30 min-Wert betrug $64,28 \pm 3,45$ msec (Einzel- und Mittelwerte s. Tab. 5 u. 19, S. 116 u. 123).

3.2.4 Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin

Die Plasmaspiegel von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin wurden in Ruhe (Kontrollwert K) und nach 3 Minuten im Wasserband (CPT) bestimmt.

Die Dopaminspiegel lagen während des gesamten Untersuchungszeitraumes unverändert unter der Nachweisgrenze von 10 ng/ml. Dagegen zeigten die Plasma-Noradrenalin- und Plasma-Adrenalin-Spiegel aller Probanden während des Kältereizes einen Anstieg. Das Adrenalin stieg um 99 % von einem durchschnittlichen Wert von $44,6 \pm 16,9$ pg/ml auf $38,9 \pm 19,7$ pg/ml signifikant an ($p < 0,05$). Der Kontrollwert des Plasma-Noradrenalin-Spiegels betrug $184,1 \pm 26,5$ pg/ml. Er erfuhr im Mittel eine Steigerung von 100 % auf $369,1 \pm 28,12$ pg/ml ($p < 0,001$), (vgl. Abb. 14, Einzel- und Mittelwerte s. Tab. 16, 17 u. 19, S. 122 u. 123).

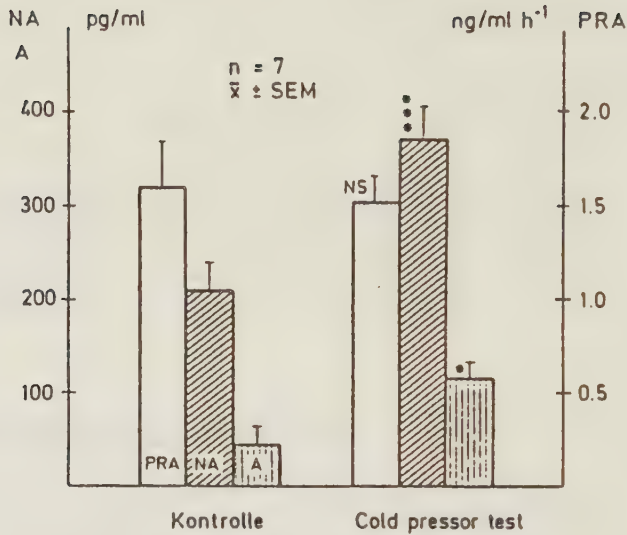


Abb. 14: Plasma-Renin-Aktivität (PRA), Plasma-Noradrenalin (NA) und Plasma-Adrenalin (A) vor dem CPT (Kontrolle) und während des CPT.

NS = nicht signifikant gegenüber dem Kontrollwert

* $p < 0,05$

*** $p < 0,001$ gegenüber K

3.2.5 Plasma-Renin-Aktivität (PRA)

Der Kontrollwert der PRA betrug im Durchschnitt $1,6 \pm 0,23 \text{ ng/ml h}^{-1}$. Hier löste das Eiswasserbad keine gerichtete Änderung aus. Der Plasmaspiegel nach 3 Minuten CPT war $1,53 \pm 0,12 \text{ ng/ml h}^{-1}$ (vgl. Abb. 14, Einzel- und Mittelwerte s. Abb. 18 u. 19, S.

3.2.6 Laborparameter

Die vor und während dem CPT abgenommenen Werte der Elektrolyte (Na, K, Ca), des Eiweiß und der Blutfette zeigten keine Unterschiede.

3.3 Diskussion

3.3.1 Zur diagnostischen Wertigkeit des CPT

Hinesu. Mitarb. zeigten im Jahre 1932, daß bei 99 % aller Versuchspersonen lokal applizierte Kälte innerhalb von 30 bis 60 sec eine vasopressorische Wirkung, deren Hauptmerkmal in einer Blutdrucksteigerung besteht, hervorruft (53, 54). Sie entwickelten einen Standard-Test, bei dem eine Hand der Versuchsperson bis zum Handgelenk in ca. 4 °C kaltes Eiswasser gehalten wird, den Cold-Pressor-Test.

Sie setzten ihn vornehmlich in der Hypertoniediagnostik ein und beschrieben eine regelrechte, verstärkte vaskuläre Reaktivität bei Hypertonikern bzw. prähypertensiven Patienten gegenüber Normotonikern. Auf Grund dieser Beobachtungen empfahlen sie den Test zur Diagnostik latenter Hypertonien. In späteren Studien (46, 148) wurden ihre Ergebnisse nicht bestätigt und der CPT als diagnostisches Kriterium der Hypertonie zunächst verlassen. Als Versuch der Simulierung einer physiologischen "alltäglichen" sympatho-adrenergen Streßsituation wird er in letzter Zeit zunehmend wieder eingesetzt.

Seine sichere, einfache und standardisierbare Durchführung erlaubt eine wiederholte Anwendung ohne

technischen Aufwand; die Tatsache, daß von Seiten der untersuchten Personen keine aktive Mitarbeit erforderlich ist, macht ihn gut einsetzbar bei bettlägerigen Patienten oder bei Patienten, die einer herkömmlichen Belastung z.B. durch Fahrrad-Ergometrie nicht gewachsen sind.

3.3.1.1 Der Cold-Pressor-Test in der Hypertonie-Diagnostik

In der Diagnostik der Hypertonie wurde der CPT von zahlreichen Autoren angewandt (16, 46, 51, 53, 54, 60, 105, 137, 148). Die Erstbeschreiber stellten fest, daß es an einem Kollektiv von Normotonikern bei 15 % der Versuchspersonen im CPT zu einer Überreaktion im Sinne eines verstärkten Blutdruckanstiegs gegenüber dem Restkollektiv kommt. Zusammen mit der von ihnen gemachten Beobachtung, daß Patienten mit essentieller Hypertonie ebenfalls eine abnorm hohe Reaktivität zeigen und der in Verlaufskontrollen festgestellten Tatsache, daß 70,7 % der überreagierenden Normotoniker später einen Bluthochdruck entwickelten, empfahlen sie den CPT als Screening-Test zur Erkennung einer "latenten" Hypertonie (54).

Diese Ergebnisse wurden allerdings in Untersuchungen von anderen Autoren nicht bestätigt (16, 46, 105, 137, 148): So fanden Pickering et al., daß der Druckanstieg während des CPT unabhängig vom Ausgangsdruck war (105). Boyer et al. konnten zeigen, daß es unwahrscheinlich ist, daß dem Ausmaß der Blutdruckveränderungen auf den Kältereiz eine prognostische Bedeutung zukommt, da nach seinen Untersuchungen ausgeprägte und geringe Blutdrucksteigerungen mit fast gleicher Häufigkeit bei Gesunden und Hypertonikern vorkommen (16).

Auch Green et al. wiesen nach, daß die Reaktion des Blutdrucks bei Hypertonikern im Vergleich zu Normotonikern nicht signifikant verändert ist (46). Voudoukis et al. stellten anhand von klinischen Untersuchungen die Hypothese auf, daß Patienten mit Arteriosklerose oder mit Hypertonie und zusätzlicher Arteriosklerose eine stärkere Cold-Pressor-Reaktion als Normotoniker oder Hypertoniker ohne Arteriosklerose zeigten (137).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der CPT auf Grund der weitgestreuten neurogenen Stimulation der einzelnen Komponenten des kardiovaskulären Systems eine sichere Zuordnung der verschiedenen Reaktionsweisen zu in der Prognostik unterschiedlichen Gruppen und Stadien der Hypertonie nicht zuzulassen scheint.

3.3.1.2 Der CPT in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Seit einigen Jahren wird versucht, den CPT im Zusammenhang mit szintigraphischen Untersuchungsmethoden des Herzens zur Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE) einzusetzen (2, 66, 93, 101, 138, 139).

Wainwright et al. und Manyari et al. veröffentlichten Studien, in denen bei Koronarpatienten im Gegensatz zu Herzgesunden im CPT eine signifikante Abnahme der Ejektionsfraktion (EF) zu verzeichnen war (138). Ahmad et al. stellten mit Cold-Pressor-Thallium-201-Szintigraphie bei 77 % eines Kollektivs von Patienten mit KHE eine verminderte Myokardperfusion fest und empfahlen diese Methode zur Untersuchung von Kranken, bei denen ein körperlich belastender Test nicht möglich ist (2).

Malacoff et al. beobachteten während CPT bei Patienten mit KHE im Vergleich mit Gesunden einen signifikant verminderten regionalen myokardialen Blutfluß (92). Im Gegensatz zu Wainwright et al. und Manyari et al. konnten in neueren Untersuchungen von Jordan et al. und Wasserman et al. keine signifikanten Unterschiede der EF von Herzgesunden und KHE-Patienten gefunden werden (66, 139). Sie stellten den Kältereiz gegenüber der Fahrradergometrie als höchst unsensitive Methode zur Objektivierung der KHE dar.

In der Diagnostik des Koronararterien-Spasmus (KAS) empfahlen Rainzer et al. und Kupper et al. den CPT als ungefährlichen Test um die Patienten mit KHE zu erkennen, bei denen ein KAS möglicherweise eine zusätzliche pathogenetische Rolle spielt (80, 112). Sie konnten bei 7 von 35 bzw. 3 von 18 Patienten mit KHE einen fokalen koronaren Spasmus während CPT nachweisen.

3.3.1.3 Sonstige Anwendungsgebiete des CPT

Atterhög et al. wandten den CPT zum Nachweis einer erhöhten sympatho-adrenergen Reaktionslage von asymptomatischen jungen Männern mit T-Wellen-Abnormitäten an (7).

Auch für die Untersuchung humoraler Reaktionen hat die Stimulation durch den CPT einen diagnostischen Aussagewert. So wird er als Provokationstest beim Phäochromozytom genutzt.

3:3.2 Ergebnisdiskussion

3.3.2.1 Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems erfolgt normalerweise durch Reize wie z.B. physische Anstrengung, psychische Belastung, generalisierte allergische Reaktionen oder sonstige Streßsituationen. Der CPT als standardisierbarer Stimulus entspricht einem solchen Streßzustand und wurde zur Prüfung der funktionellen Kapazität des sympathischen Nervensystems eingesetzt (46, 53, 54, 134, 137).

Wurden früher vorwiegend Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen als Parameter sympathischer Aktivität herangezogen, so machten in neuerer Zeit verlässliche Methoden zur Bestimmung von Plasmanoradrenalin- und -adrenalinspiegeln eine direkte Beurteilung der endogenen Katecholamine möglich (104).

Die physiologische Antwort auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird durch Neurotransmittersubstanzen vermittelt. Noradrenalin wird an den Axon-Endigungen der sympathischen postganglionären Neurone ausgeschüttet und trifft dort direkt auf seine jeweilige Effektorzelle. Haupteliminationswege sind die axonale Wiederaufnahme und die lokale Metabolisierung. Der Plasma-Noradrenalin-spiegel in Ruhe stellt also ein Gleichgewicht dar zwischen der aus Nervenendigungen freigesetzten und nicht wieder aufgenommenen und der ausgeschiedenen bzw. metabolisierten Noradrenalinmenge.

Ein weiterer Teil der Antwort auf die Reizung des sympathischen Nervensystems ist die Stimulation des

Nebennierenmarks. Dadurch erfolgt eine weitere Steigerung des Plasma-Noradrenalinpiegels sowie eine Erhöhung des Plasma-Adrenalinpiegels. Der Ruhespiegel des zirkulierenden Adrenalins entspricht einem Gleichgewicht zwischen adrenomedullärer Freisetzung, Ausscheidung und Metabolisierung. Findet nun eine Stimulation des sympathischen Nervensystems statt, nimmt die Katecholaminausschüttung in den Kreislauf ohne eine korrespondierende Verstärkung der Elimination zu. Somit erhöhen sich die Plasmakatecholaminspiegel. Dabei sind Ausmaß und Verhältnis von Noradrenalin- und Adrenalinanstieg für verschiedene Streßformen unterschiedlich (7, 116).

Die in unserer Untersuchung gemessenen Katecholamin-Ruhewerte lagen im Normbereich. Der Anstieg sowohl der Noradrenalin (NA) als auch der Adrenalin (A)-Spiegel um 100 bzw. 99 % läßt auf eine sowohl neuronale als auch adrenomedulläre Katecholaminfreisetzung schließen; der Streß durch den Kältereiz, der von allen Probanden subjektiv als sehr unangenehm empfunden wurde, provozierte also auch eine Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere. Andere Arbeitsgruppen, die das Verhalten der Plasmakatecholaminspiegel während bzw. nach dem CPT betrachteten, kamen z.T. zu vergleichbaren, z.T. aber auch zu konträren Ergebnissen. So ergab die Studie von Cuddy et al. keine signifikanten Erhöhungen der Katecholaminspiegel nach CPT (27).

Die divergierenden Ergebnisse erklären sich möglicherweise durch die Bestimmungsmethode, die nicht auf radioenzymatischer Basis erfolge und von Cuddy selbst als nicht empfindlich genug bezeichnet wurde.

Die Resultate von Atterhög et al. (7), Robertson et al. (116) und Cummings et al. (28) waren in ihrer Tendenz mit den unsrigen vergleichbar. Das Ausmaß

des Adrenalin-Anstiegs entsprach bei unseren Messungen größenordnungsmäßig dem bei Robertson et al., wo dieser Parameter um 112 % zunahm. Atterhög et al. fanden eine Steigerung von lediglich 39 %, Cummings et al. hingegen eine von 208 %.

Der Anstieg der Noradrenalin Spiegel lag bei den drei Untersuchungen zwischen 23 und 67 %, und somit deutlich unter unserem Ergebnis. Dies dürfte auf unsere zu diesen Autoren abweichende Durchführung des CPT zurückzuführen sein. Das Eintauchen des gesamten Unterarmes und nicht nur der Hand in Eiswasser erzeugt einen stärkeren Kältereiz. Auch war die Dauer der Kälteexposition bei Robertson et al. und Cummings et al. mit 60 bzw. 90 sec wesentlich kürzer als bei uns. In unserem Versuchsaufbau waren die Probanden also einem vergleichsweise stärkeren Stimulus ausgesetzt, der möglicherweise zu einer intensiveren adrenergen Aktivierung und damit zu vermehrter Noradrenalinfreisetzung geführt haben könnte.

Das quantitativ geringe Ausmaß des Katecholaminanstiegs im Plasma kann jedoch die Reaktionen des kardiovaskulären Systems während des CPT etwa im Sinne einer direkten humoralen Wirkung zirkulierender Katecholamine nicht erklären. Silverberg et al. zeigten in einer Untersuchung an fünf gesunden Probanden, daß bei exogener Zufuhr von Noradrenalin ein Plasmaspiegel von 1800 pg/ml aufgebaut werden muß, um meßbare hämodynamische Effekte zu erzielen (126). Demgegenüber kommt es in Folge endogener sympathoadrenerger Aktivierung z.B. durch Zigarettenrauchen zu vergleichbaren hämodynamischen Veränderungen bei generell wesentlich geringerem Anstieg der im Plasma meßbaren Katecholaminspiegel (26). Daraus leiteten Silverberg et al. die Annahme ab, daß im postsynaptischen Spalt der adrenergen Axonendigungen eine erheblich höhere Noradrenalin-Konzentration

herrschen muß, die die biologische Aktivität hervorruft und daß bei Stimulation von endogenem Noradrenalin dieses zum großteil rückresorbiert und/oder lokal metabolisiert wird, wobei nur ein geringer Teil in den Kreislauf gelangt. Diesem "overflow" als Ausdruck einer neurogenen Stimulation entspricht wahrscheinlich auch der von uns gemessene Noradrenalinanstieg.

3.3.2.2 Plasma-Renin-Aktivität

Douglas wies auf die Möglichkeit einer Renin-Freisetzung infolge einer Reizung des sympatho-adrenergen Systems durch den CPT und durch bestimmte emotionale Streßformen hin (32). Während des von uns untersuchten Zeitraums blieb die Plasma-Renin-Aktivität bei allen Probanden unverändert. Daher erscheint eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an der zu beobachtenden Kreislaufreaktion unwahrscheinlich.

3.3.2.3 Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz

Korrespondierend mit dem hohen Noradrenalin-Anstieg war auch die Zunahme des arteriellen Blutdrucks sehr ausgeprägt. Die prozentualen Steigerungen des diastolischen Blutdrucks um 39,7 %, des systolischen Blutdrucks um 32 % und des arteriellen Mitteldruckes um 36,1 % lagen über denen von anderen Untersuchern (7, 27, 46, 53, 102, 116, 137). Bei ihnen fanden sich Anstiege des arteriellen Mitteldruckes zwischen 24 % (116) und 27 % (7). Sie führten allerdings im Gegensatz zu uns den CPT in der üblichen Weise, d.h. durch Kälteexposition lediglich einer Hand aus. Auf Grund unserer Ergebnisse und denen von Boyer et al., die

den CPT am Fuß vornahmen und damit ebenfalls starke Blutdruckanstiege erzielten (16), muß man vermuten, daß das Ausmaß der Blutdruckerhöhung während des Kältereizes erheblich von der Art der Durchführung des CPT abhängt.

Als überwiegende Ursache der raschen Blutdruckerhöhung ist eine generalisierte periphere Vasokonstriktion anzunehmen (28, 46, 54, 138), die über eine Aktivierung der alpha-adrenergen Rezeptoren zustande kommt. Schon die Erstbeschreiber Hines und Brown wiesen darauf hin, daß adrenomedulläre Katecholamine für das Blutdruckverhalten während des CPT offenbar keine Rolle spielen, da sich die Kältereaktion bei Patienten mit Morbus Addison und bei komplett adrenalectomierten Hunden nicht von der bei Gesunden unterscheidet (53).

Cummings et al. beschrieben zwei Fälle von adrenalectomierten Patienten, die im CPT trotz des Ausbleibens einer Katecholaminerhöhung eine signifikante Blutdruckzunahme zeigten, die sich von der bei Gesunden nicht unterschied (28). Auch sie folgern, daß der Druckanstieg eine Folge des vermehrten peripheren Widerstandes ist, die unabhängig von der Funktion des Nebennierenmarks eintritt. Auch spricht die starke Erhöhung des diastolischen Blutdrucks, der in unserer Untersuchung prozentual 7,7 % stärker als der systolische anstieg, für eine periphere Vasokonstriktion.

Mitverantwortlich für die Druckerhöhung könnte auch die Steigerung des Herzminutenvolumens sein, das auf Grund der beschleunigten Herzfrequenz zunahm. Diese Frequenzerhöhung trat trotz des gesteigerten Blutdrucks bei allen Probanden auf. Die Studien von Robertson et al. (116) und Green et al. (46) erbrachten ähnliche Ergebnisse, wohingegen andere Autoren (3, 6, 27)

keine signifikante Änderung der Herzfrequenz feststellen konnten. Da bei unseren Probanden über den Barorezeptoren-Reflex infolge des Blutdruckanstiegs eher eine Verminderung der Herzfrequenz zu erwarten gewesen wäre, muß der positiv-chronotrope Effekt des CPT als Resultat einer direkten sympathischen Aktivitätssteigerung am Herzen gedeutet werden.

Wie die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Untersucher zeigen, verhindert die Variabilität der physiologischen Mechanismen, die für die Blutdruckreaktion verantwortlich sind, (wie z.B. der Anstieg des peripheren Widerstandes oder des Herzminutenvolumens oder beider) die Möglichkeit einer Voraussage über die Art der individuellen Reaktion auf den Stimulus.

3.3.2.4 Linksventrikuläre Parameter

3.3.2.4.1 Durchmesser und prozentuale Durchmesserverkürzung

Auf Grund der starken Nachlasterhöhung stiegen sowohl der Prä-Ejektionsdurchmesser (PED) als auch der endsystolische Durchmesser (ESD) signifikant um 5,8 % bzw. 15,7 % an. Die stärkere Zunahme des ESD bedingte eine Abnahme der prozentualen systolischen Durchmesser Verkürzung (ΔDS) um 21,8 % (absoluter Wert 6,2 %).

3.3.2.4.2 Wandamplituden, prozentuale Wanddickenänderung und relative systolische Wanddicke

Auch die signifikante Abnahme dieser drei Parameter unterstützt die Annahme, daß der Kältereiz über einen erhöhten peripheren Widerstand eine Abnahme der myokardialen Kontraktion auslöste.

3.3.2.4.3 Totaler peripherer Widerstand (TPR) und zirkumferentielle Wandspannung

Als Folge der peripheren Vasokonstriktion trat bei allen Probanden ein Anstieg des TPR um durchschnittlich 14,2 % auf. Dieser Befund wurde von früheren Untersuchern in ähnlicher Weise beschrieben (3, 16, 46, 51, 102, 138). Die Zunahme ist zusammen mit der Erhöhung des Herzminutenvolumens für die ausgeprägte Blutdrucksteigerung in unserem Kollektiv verantwortlich. Die Ergebnisse von Hejl et al. (51), die den Blutdruckanstieg im CPT bei den meisten Normotonikern als Folge einer Steigerung des Herzminutenvolumens beschrieben und nur bei Hypertonikern eine generell erhöhte TPR feststellen, konnte nicht bestätigt werden, da unsere Untersuchung einen klinisch bedeutenden signifikanten Anstieg beider Größen angab. Boyer et al. (16) fanden beim Vergleich zweier Gruppen von 20 Normotonikern und 21 Hypertonikern, daß der TPR bei einem Ausgangswert des mittleren arteriellen Blutdrucks von unter 110 mm Hg entweder anstieg oder abfiel und bei einem Wert über 110 mm Hg regelhaft anstieg. Green et al. (46) beschrieben eine Zunahme des TPR bei 5 von 10 Normalpersonen im CPT.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Blutdruckantwort des Organismus auf den CPT nicht mit regelhaften Veränderungen entweder des TPR und/oder des Herzminutenvolumens verbunden ist. Je nach individueller Reaktionsbereitschaft und unterschiedlicher Versuchsdurchführung beeinflussen beide Kreislaufparameter den Blutdruck in variabler Weise.

Die Zunahme des TPR bedingte eine Erhöhung des Afterload und entsprechend stieg der berechnete Wert der zirkumferentiellen Wandspannung am Ende der iso-

volumetrischen Kontraktion stark an. Die erhebliche Steigerung gegenüber dem Kontrollwert von 45,3 % erklärt sich auch durch die enddiastolische Größenzunahme des linken Ventrikels bei gleichbleibender Wanddicke.

3.3.2.4.4 Volumengrößen

Entsprechend der Zunahme der Ventrikeldurchmesser PED und ESD nahmen auch die endsystolischen und enddiastolischen Volumina zu (ESV und EDV). Prozentual gesehen stieg das ESV mit 54,8 % mehr als doppelt so stark an wie das EDV (18,2 %). In Absolutwerten nahm das EDV um 4,7 ml mehr zu als das ESV. Die daraus resultierende leichte Zunahme des Schlagvolumens (SV) war jedoch statistisch nicht signifikant. Dieses Resultat bestätigte frühere Untersuchungen (3, 46, 102).

Die signifikante Steigerung des Herzminutenvolumens (HMV) um 17,3 % ist in unserer Untersuchung fast ausschließlich frequenzbedingt. Hier ergaben andere Studien z.T. konträre Ergebnisse: Cuddy et al. (27) stellten bei seinem Kollektiv bei gleichbleibender Herzfrequenz keine Änderung des HMV fest, es bestand sogar eher die Tendenz zur Abnahme. Boyer et al. (16) beobachteten unter Verwendung der Hämodilutionstechnik eine signifikante Zunahme des HMV bei 8 von 20 Probanden ohne einen Zusammenhang zur Herzfrequenz, die entweder stieg oder abfiel, herstellen zu können. In Vergleichsuntersuchungen von Normotonikern und Hypertonikern machte er die Feststellung, daß bei jungen Probanden mit normalem Blutdruck das HMV im CPT regelmäßiger anstieg als bei alten Hypertonikern. Auch Greene (46) konnte mit derselben Methode keine gleichgerichtete Reaktion bei allen

Probanden feststellen, das HMV stieg lediglich bei 2 von 10 Normalpersonen.

Ein ähnlich inkohärentes Bild ergab die Betrachtung der Ejektionsfraktion (EF). Unsere Untersuchungen zeigten, daß die After-load-Erhöhung gegenüber dem positiv-inotropen Effekt der sympathischen Aktivitätssteigerung am Herzen soweit überwog, daß dieser lastabhängige Kontraktilitätsparameter um 13,4 % (absoluter Wert: 8,5 %) sank.

Die Reaktion der EF im CPT wurde von mehreren Autoren auf ihre Wertigkeit als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer koronaren oder myokardialen Erkrankung hin untersucht (45, 66, 93, 138, 139). Dabei zeigten die Ergebnisse herzszeitigraphischer Untersuchungen von Wainwright et al. (138) bei den meisten Herzgesunden einen hochsignifikanten Anstieg der EF, der ohne eine Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens zustande kam. Dies wurde bestätigt durch Manyari et al. (93), die bei Normalpersonen während des CPT entweder eine unveränderte oder um durchschnittlich 3,05 % (absoluter Wert) ansteigende EF feststellten. Im Vergleich mit Daten von Patienten mit koronarer Herzerkrankung bzw. Kardiomyopathie stellten beide Untersucher fest, daß hier die EF im CPT regelmäßig abfiel. Sie folgerten, daß eine Abnahme der EF im CPT um 7 % und mehr (absoluter Wert) Hinweis auf eine pathologisches Geschehen sei.

Im Gegensatz dazu stehen unsere Ergebnisse sowie die von Giles et al. (45), Jordan et al. (66) und Wasserman et al. (139): im Kollektiv von Jordan et al. fiel die EF bei 12 von 20, in dem von Giles et al. bei 9 von 11 Herzgesunden während des Kältereizes. Wasserman et al. konnten im Vergleich der EF von Normalpersonen und Patienten mit koronarer Herz-

erkrankung während CPT bei beiden Gruppen signifikante Abnahmen feststellen, die sich statistisch nicht voneinander unterscheiden.

Die oft gegensätzlichen Reaktionen auf den CPT bei Gesunden mögen sich folgendermaßen erklären lassen: Die sympatho-adrenerge Aktivierung verursacht zahlreiche teilweise gegenläufige Effekte am Herzen und am Gefäßsystem. Es ist nicht auszuschließen, daß neben einer direkten positiven chronotropen Wirkung primär möglicherweise auch eine Erhöhung der Kontraktilität und der EF stattfindet. Andererseits steigt der periphere Gefäßwiderstand und das Afterload erhöht sich, was zu einer Abnahme der EF führen muß. Die unterschiedliche Betonung dieser gegensätzlichen Kräfte bestimmt die Richtung der Änderung der EF (Zunahme, Abnahme oder keine Änderung). Entsprechend dürfte das Abfallen der EF bei den Probanden unserer Studie keine pathologische Bedeutung haben und durch die starke Nachlasterhöhung hinreichend erklärt sein.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben gezeigt, daß mit Ausnahme des Blutdrucks sich fast alle Parameter (z.B. Herzfrequenz, TPR, EF, HMV, SV) während des CPT in entgegengesetzte Richtungen ändern können.

Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint die Bandbreite der individuellen Reagibilität sehr groß zu sein, so daß sie die hämodynamische Antwort auf den CPT stark mitbestimmt.

3.3.2.4.5 Mittlere Durchmesserverkürzungs- geschwindigkeit

An der signifikante Abnahme dieses zeit- und last-abhängigen Kontraktilitätsparameters wird die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes besonders deutlich: V_{cf} ändert sich umgekehrt proportional zur Nachlast und direkt proportional zur Herzfrequenz (55, 109). Ihre Verringerung bei gesteigerter Herzfrequenz im CPT setzt also eine starke Zunahme des Afterload voraus.

Insgesamt muß in Anbetracht der ausgeprägten Druckerhöhung und der Steigerung des Herzminutenvolumens eine erhebliche Zunahme der Herzleistung während des CPT angenommen werden.

3.3.2.5 Systolische Zeitintervalle

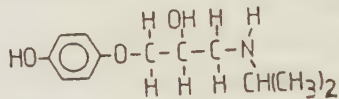
3.3.2.5.1 Prä-Ejektionszeit, linksventrikuläre Ejektionszeit und der Quotient aus beiden

PEP, LVET und PEP/LVET blieben bei allen Probanden während des Tests unverändert. Dies bestätigt die Ergebnisse von Atterhög et al. (7). Auf Grund der starken After-load-Erhöhung hätte man eher eine Zunahme erwartet (79). Die steigende Herzfrequenz hingegen bedingt eine Verkürzung der STI. Die STI-Dauer resultiert aus der Komplexität aller sich gegenseitig beeinflussenden Determinanten der Herzfunktion. Inwieweit sich hier unterschiedliche Effekte des CPT am Herzen und am Gefäßsystem aufheben, so daß keine Änderung der kardialen Funktion erkennbar wird, ist anhand der untersuchten Parameter nicht zu entscheiden.

4 Effekte akuter und chronischer Gabe von Prenalterol

4.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Prenalterol ist ein Katecholaminderivat mit der chemischen Bezeichnung (IUPAC-Nomenklatur) S-(-)-1-(4-hydroxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol-hydrochlorid. Es hat die folgende Strukturformel



Sein Molekulargewicht beträgt 260 g/mol.

Prenalterol ist das Resultat des Versuchs, einen selektiven beta-1-Adrenozeptor-Agonisten zu entwickeln, der eine Inotropiesteigerung bei vergleichsweise geringem positiv-chronotropen, arrhythmogenen und gefäßerweiternden Effekt bewirkt.

Andere in ihrem Wirkungsmechanismus vergleichbare Sympathomimetika wie Isoproterenol, Dopamin und Dobutamin sind trotz einer starken positiv-inotropen Wirkung in ihrem Einsatz durch ausgeprägte Frequenzsteigerung, ein hohes arrhythmogenes Potential und ihre vasodilatativen Eigenschaften limitiert. Zusätzlich macht die schnelle Elimination eine parenterale Verabreichung notwendig (128). Prenalterol ist demgegenüber sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe wirksam.

Pharmakokinetische Untersuchungen ergaben, daß nach i.v.-Applikation die Verteilungshalbwertszeit ca. 8 min, die Eliminationshalbwertszeit 2,2 h beträgt.

Die Elimination erfolgt weitgehend über die Nieren, ca. 60 % werden in unveränderter Form ausgeschieden (119, 120). Bei oraler Verabreichung stellt sich der maximale Plasmakonzentrationspiegel nach ca. 1 h ein und der Wirkspiegel bleibt unter 5 - 7 h bestehen. Die Elimination bei oraler Applikation erfolgt hauptsächlich durch metabolische Umwandlung in den Sulfat-Ester von Prenalterol (ca. 75 %). Nur ca. 25 % werden in unveränderter Form renal ausgeschieden (30, 75).

4.2. Durchführung

Das Probandenkollektiv, an dem die Untersuchungen durchgeführt wurden, war identisch mit dem des Cold-Pressor-Tests, d.h. es handelte sich um 7 normotone, herzgesunde männliche Probanden (vgl. Tab. II, S. 29). Lediglich die zweite intravenöse Belastung wurde an nur 5 Personen durchgeführt. Auch die Vorbereitung der Probanden auf die Untersuchungen entsprach der auf den CPT, es war wiederum die geschilderte 36-Stunden-Standard-Diät vorgeschrieben, die eine Nikotinkarenz und Nüchternsein am Tage der Untersuchung einschloß. Versuchsbeginn war jeweils 8,30 Uhr. Die Untersuchung gliederte sich in drei Abschnitte:

a) Erste Gabe von Prenalterol

Nach Legen von zwei peripheren venösen Zugängen (Butterfly) zur Blutentnahme bzw. Medikamentengabe und dem Anlegen der Abnehmer für Phonokardiogramm und Karotispulskurve ruhten die Probanden 60 min in bequemer horizontaler Lage

in einem schallgedämpften Raum. Folgende Messungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt (vgl. Schema II).

Nach 60 min Ruhe der Kontrollwert (C) mit einer Blutdruckmessung, der Registrierung eines Echokardiogramms (UKG) mit simultaner Aufzeichnung von Elektrokardiogramm (EKG), Phonokardiogramm (PKG), Karotispulskurve (CPK) und Blutabnahme zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Noradrenalin (NA), Adrenalin (A), Dopamin (Dop) und Renin (PRA), der Prenalterolspiegel sowie von Serumparametern (Eiweiß, Na, K, Ca, Blutzucker, LDL, HDL, Triglyzeride, Cholesterin, Harnsäure, Harnstoff). Es erfolgte eine Infusion von 20 ml Kochsalz (0,9 %) über 10 min, worauf noch die oben genannten Messungen mit Ausnahme der von Prenalterol, PRA und den Serumparametern wiederholt wurden (Meßzeitpunkt NaCl). Danach wurde die Infusion von 50 mikrogr pro kg Körpergewicht Prenalterol über 10 min durchgeführt, nach deren Beendigung zu den Zeitpunkten sofort nach (0') sowie 10, 20 und 30' nach Infusionsende jeweils ein UKG, EKG, PKG, CPK und der Blutdruck festgehalten und der Prenalterolspiegel bestimmt wurden. A, NA, Dopamin und PRA wurden nur nach 0' und 10', die Serumparameter nur nach 10' abgenommen.

b) Langzeit-per os-Gabe von Prenalterol

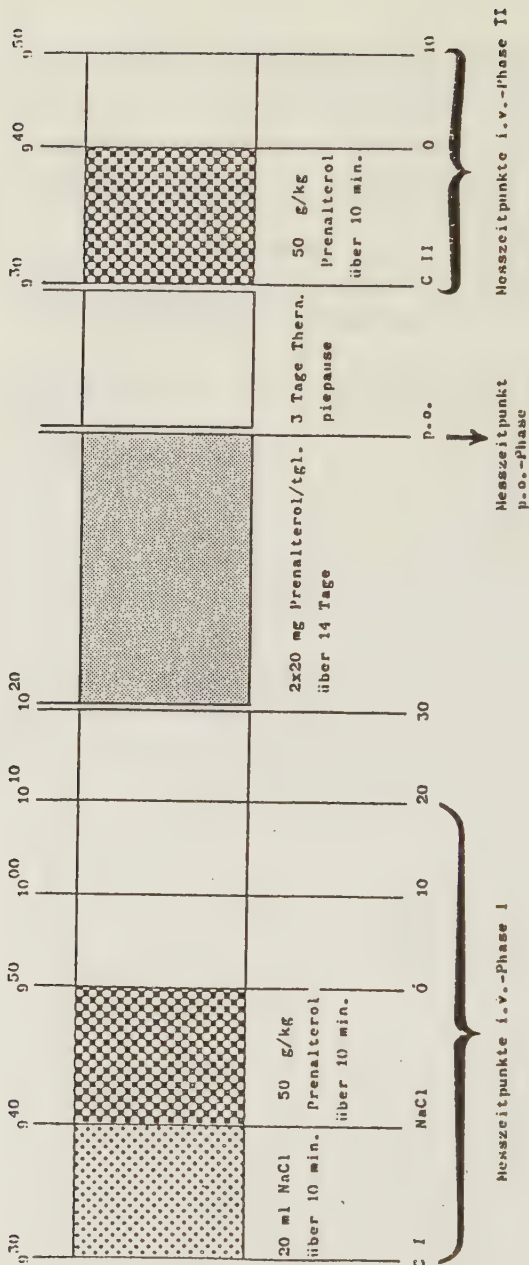
Direkt im Anschluß an den i.v.-Versuch nahmen alle Probanden für 14 Tage Prenalterol p.o. in einer Dosierung von 40 mg/Tag ein, verteilt auf jeweils 20 mg morgens und abends. Am 14. Tag wurden sie (nach Einhaltung von 36 Stunden Diät und Nikotinkarenz) eine Stunde nach der letzten

Tabletteneinnahme (20 mg) unter oben beschriebenen Bedingungen untersucht.

Nach Legen eines peripheren venösen Zugangs für Blutentnahme und einstündiger Ruhepause erfolgte die Messung des Blutdrucks, die Registrierung von UKG, EKG, PKG und CPK sowie die Blutentnahme zur Bestimmung von Na, A, Dopamin, PRA, Prenalterol und den Serumparametern.

c) Zweite intravenöse Gabe von Prenalterol

Nach einer Pause von drei Tagen, in denen die Versuchspersonen keinerlei Medikation zu sich nahmen, erfolgte nach dem in a) beschriebenen Vorgehen eine Wiederholung der intravenösen Applikation von jeweils 50 Mikrogr/kg bei den fünf der sieben Probanden. Der Ablauf der Untersuchungen war mit dem des ersten i.v.-Versuchs identisch, lediglich die Kochsalz-Infusion sowie die Messungen zwanzig und dreißig Minuten nach Ende der Prenalterolgabe wurden nicht durchgeführt (vgl. Schema II).



Schema II: Studienprotokoll der Untersuchung von Prenalterol i.v. und p.o.

4.3 Ergebnisse

Das Signifikanzniveau lag für die Werte der ersten i.v.- und der p.o.-Phase bei $p < 0,01$, für die zweite i.v.-Phase bei $p < 0,025$ gegenüber den Kontrollwerten CI bzw. CII.

4.3.1 Klinische Auswirkungen

4.3.1.1 Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz

Der systolische Blutdruck lag zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol-Gabe signifikant über den Kontrollwerten. In der ersten i.v.-Phase betrug seine maximale Steigerung 32 % zum Zeitpunkt 0 min. Nach 14-tägiger oraler Einnahme zeigte der systolische Blutdruck eine signifikante Erhöhung um 11,5 %. Nach der zweiten i.v.-Gabe stieg er lediglich um maximal 23,4 % unmittelbar nach Infusion (vgl. Abb. 15), d.h. die Zunahme war gegenüber der 1. i.v.-Phase signifikant vermindert ($p < 0,025$). Der diastolische Blutdruck zeigte während beider i.v.-Phasen eine leichte, nicht signifikante Abnahme, der mittlere Blutdruck veränderte sich nicht signifikant (Abb. 15).

Auch die Herzfrequenz (HF) war zu allen Zeitpunkten nach Prenalterol-Gabe signifikant erhöht. Ihre maximale Steigerung in der ersten i.v.-Phase betrug 34,7 % (10 min nach Prenalterol-Gabe), der p.o.-Wert lag um 23,8 % über der Kontrolle.

Die Messungen der zweiten i.v.-Phase ergaben einen Anstieg der HF um maximal 24,7 % nach 0 min (vgl. Abb. 15, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 20, 21 u. 39, S. 124 u. 135).

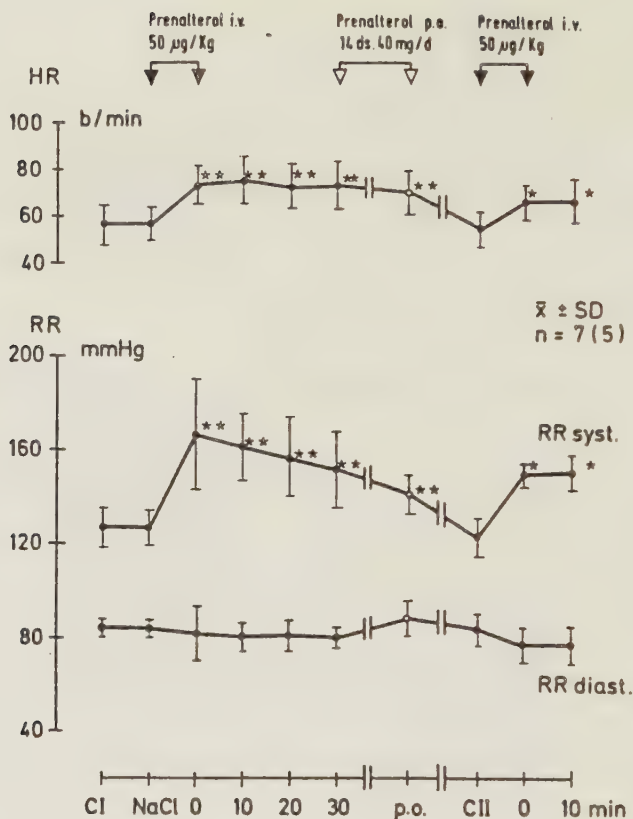


Abb. 15 : Oberer Bildabschnitt: mittlere Herzfrequenz (HR) in Ruhe (C I), nach NaCl-Infusion (NaCl), 0, 10, 20 und 30 Minuten nach intravenöser Prenalterol-Gabe, nach 14-tägiger Einnahme von Prenalterol per os (p.o.), in wiederholter Ruhe (C II) sowie 0 und 10 Minuten nach zweiter intravenöser Prenalterol-Gabe.
 Unterer Bildabschnitt: Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck (RR syst., RR diast.), Meßzeitpunkte wie oben.

** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII
 Die obenstehende Erklärung der Meßzeitpunkte gilt für alle folgenden Abbildungen bis einschl. Abb. 31

4.3.1.2 Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen, die den Abbruch der Untersuchungen notwendig gemacht hätten, traten bei keinem der Probanden auf. Während des ersten i.v.-Versuchs wurde von allen Probanden leicht bis stark spürbares Herzklopfen angegeben. Herzstolpern wurde subjektiv von keiner der Versuchspersonen bemerkt, das EKG zeigte bei einem Probanden vereinzelt supraventrikuläre Extrasystolen während der intravenösen Prenalterolgabe.

Nach Nebenwirkungen der 14-tägigen p.o.-Phase befragt, gaben drei der sieben Probanden Schlafstörungen an. Alle verspürten wiederum Herzklopfen, am deutlichsten 1 - 2 Stunden nach Tabletten-Einnahme. Fünf der sieben Probanden schilderten ein Nachlassen dieser Nebenwirkungen im Laufe der ersten Tage der Einnahme. Ein Proband gab leichte, kurzzeitige Sehstörungen sowie Ohrensausen und herabgesetzte Alkoholtoleranz an, bei einem weiteren stellte sich kurzfristig ein occipitaler Kopfschmerz ein. Ein Absetzen der oralen Medikation war in keinem Fall erforderlich.

Während der zweiten i.v.-Phase hatten alle Probanden leichtes Herzklopfen. In vier Fällen wurde ein subjektiv deutlich geringerer Effekt der ersten Prenalterol-Gabe angegeben. (Eine Übersicht über die Nebenwirkungen von Prenalterol in den einzelnen Versuchsphasen gibt Tab. III).

Prenalterol i.v. I	Probant 1 Probant 2 Probant 3 Probant 4 Probant 5 Probant 6 Probant 7						
Herzklopfen	+	+	+	+	+	+	+
Herzstolpern	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit	-	-	-	-	-	-	-
Sehstörungen	-	-	-	-	-	-	-
Kopfschmerzen	-	-	-	-	-	-	-
Sonstiges	-	-	-	-	-	-	-
Prenalterol 14 Tage p.o.	/	/	/	/	/	/	/
Herzklopfen	+	+	+	+	+	+	+
Herzstolpern	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit	-	-	-	-	-	-	-
Sehstörungen	-	-	-	-	-	-	-
Kopfschmerzen	-	-	-	-	-	-	-
Schlafstörungen	-	-	-	-	-	-	-
Sonstiges	+	-	-	-	-	-	+
Nachlassen des Effekts während der Einnahme	-	-	-	-	-	-	-
Prenalterol i.v. II	/	/	/	/	/	/	/
Herzklopfen	+	+	+	+	+	+	+
Herzstolpern	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit	-	-	-	-	-	-	-
Sehstörungen	-	-	-	-	-	-	-
Kopfschmerzen	-	-	-	-	-	-	-
Sonstiges	-	-	-	-	-	-	-
Nachlassen des Effekts gegenüber i.v. I	+	+	+	+	+	+	+

Schema III: Nebenwirkungen nach Prenalterol

4.3.2 Echokardiographische Parameter

4.3.2.1 Durchmesser und prozentuale Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels

Die Messungen des Prä-Ejektionsdurchmessers (PED) ergaben weder nach i.v.- noch nach p.o.- Applikation von Prenalterol eine signifikante Änderung der Werte (vgl. Abb. 16). Der end-

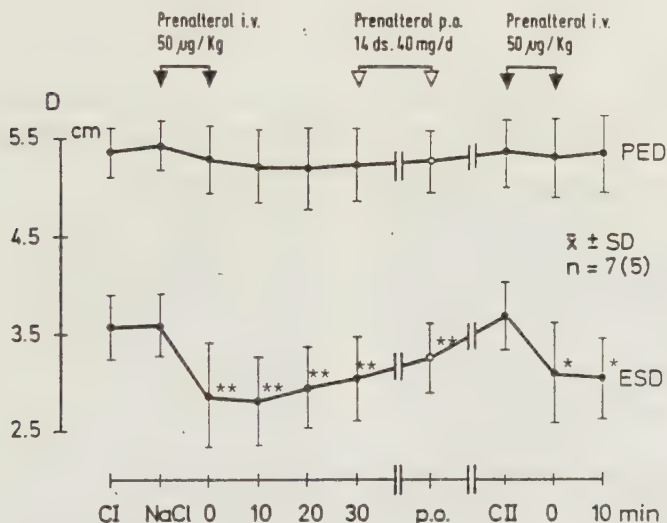


Abb. 16: Einfluß von Prenalterol auf den Prä-Ejektionsdurchmesser (PED) und den endsystolischen Ejektionsdurchmesser (ESD); Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15.
 ** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

systolische Durchmesser (ESD) zeigte zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol eine signifikante Veränderung. So fiel er in der ersten i.v.-Phase

maximal 19,8 % zum Zeitpunkt 10 min ab, der p.o.-Wert lag um 7,9 % unter dem Ausgangswert. Die maximale Verringerung in der zweiten i.v.-Phase lag bei 10 min nach Prenalterol-Gabe und betrug 16,6 % (vgl. Abb. 16, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 27, 28 u. 41, S. 127, 128, 137).

Die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (FS) zeigte in der ersten i.v.-Phase im Verhältnis zum Ruhewert bei allen Messungen

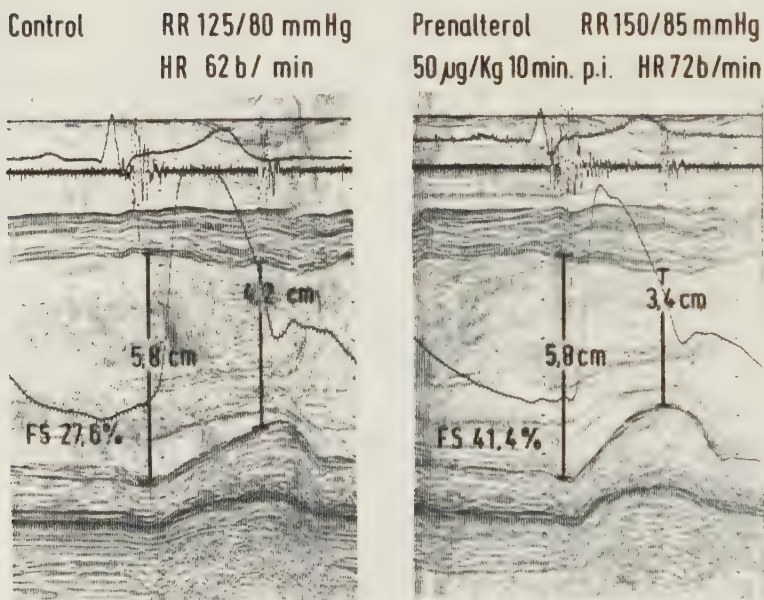


Abb. 18:
Echokardiographische Originalregistrierungen vor Gabe von Prenalterol (Kontrolle, linke Bildhälfte) und 10 min nach i.v.-Gabe von 50 µg/kg Prenalterol (rechte Bildhälfte). Bei unverändertem PED und Abnahme des ESD (eingezeichnete Meßwerte) nimmt die Kontraktion des linken Ventrikels und damit die FS unter Prenalterol zu. Eingebildet EKG, Phonokardiogramm und Karotispulskurve.

eine signifikante Zunahme, die zum Zeitpunkt 10 min mit einer Steigerung um 38,0 % am größten war. Dies zeigt die Abbildung 18 in einer echo-kardiographischen Originalregistrierung. Der p.o.-Wert lag 15,0 % über der Kontrolle. Auch in der zweiten i.v.-Phase war eine signifikante Zunahme zu verzeichnen, die bei maximal 34,7 % zum Zeitpunkt 10 min lag (vgl. Abb. 17, Mittelwerte s. Tab. 43, S. 139).

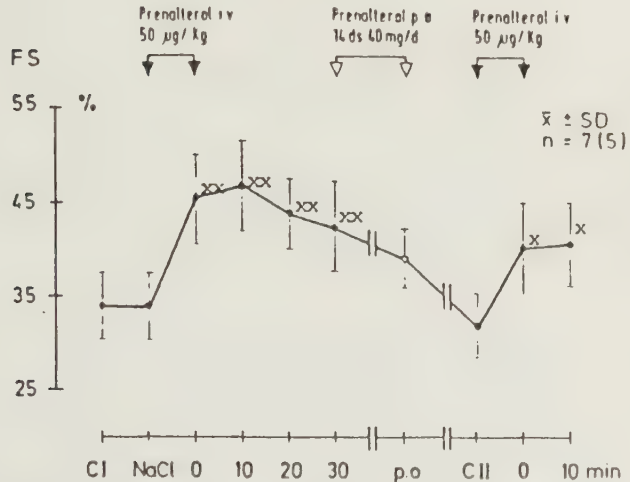


Abb. 17: Einfluß von Prenalterol auf die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung
Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15.

** p < 0,01, * p < 0,025 gegenüber CI bzw. CII

4.3.2.2 Wandamplituden, prozentuale Wanddicken- änderung und relative systolische Wanddicke

Die Amplitude der linksventrikulären Hinterwand (ALHW), die zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol-Gabe eine signifikante Zunahme zeigte, erfuhr ihre maximale Steigerung in der ersten i.v.-Phase um 47,0 % des Ausgangswertes zum Zeitpunkt 10 min. Der p.o.-Wert lag 25,4 % über dem Ausgangswert. Der 10-min-Wert der zweiten i.v.-Phase lag 35,0 % über der Kontrolle.

Die Messungen der Amplitude des Septum inter-ventriculare (ALVS) ergaben zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 33, 34 u. 40, S. 130, 131 u. 136).

Die prozentuale systolische Wanddickenänderung der linksventrikulären Hinterwand (DdsLHW) stieg in der ersten i.v.-Phase zu den Meßzeitpunkten 0, 10 und 20 min signifikant an, wobei die maximale Änderung 57,7 % nach 10 min betrug. Die p.o.-Messung zeigte keine signifikante Änderung zur Kontrolle. Die maximale prozentuale Zunahme in der zweiten i.v.-Phase lag beim Meßzeitpunkt 10 min mit 44,4 % allerdings deutlich unter der Steigerung in der ersten i.v.-Phase. Die Zunahme der prozentualen systolischen Dickenänderung des interventrikulären Septums (DdsIVS) betrug nach der ersten i.v.-Gabe maximal 61,7 %, nach der zweiten i.v.-Gabe lag sie mit 57,7 % nur geringfügig darunter. Beide Zunahmen waren signifikant. ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,025$; Mittelwerte siehe Tab. 42, S. 138).

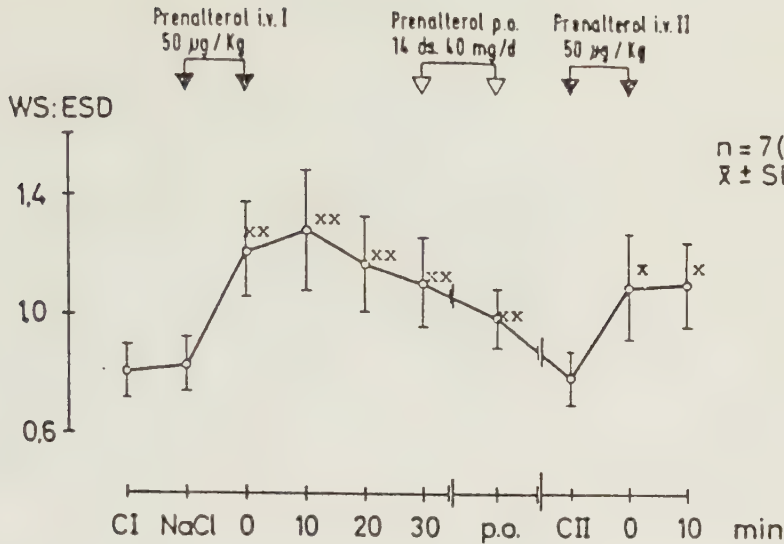


Abb. 19: Einfluß von Prenalterol auf die relative systolische Wanddicke (WS:ESD); Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15
* $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

Die relative systolische Wanddicke (WS:ESD) lag zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol signifikant über den Ausgangswerten. Ihre maximale Steigerung in der ersten i.v.-Phase betrug 59,4 % (10 min-Wert), die p.o.-Messung ergab eine Zunahme von 24,4 %.

Nach der zweiten Prenalterol-Gabe zeigte sich eine maximale Änderung (40,2 % zum Zeitpunkt 10 min (Abb. 19, Mittelwerte siehe Tab. 44, S. 140).

4.3.2.3 Volumengrößen

Das nach Teichholz (133) berechnete enddiastolische Volumen (EDV (T)) blieb in allen drei Versuchsphasen im Bereich der Ruhewerte. Das endsystolische Volumen (ESV (T)) lag zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol-Gabe signifikant unter den Kontrollwerten. In der ersten i.v.-Phase betrug die maximale Abnahme 42,9 % nach 10 min, der p.o.-Wert zeigte eine Verringerung um 17,9 %, die Messungen der zweiten i.v.-Phase lagen um 34,6 % (0 min) und 35,2 % (10 min) unter dem Ausgangswert.

Das Schlagvolumen (SV(T)) lag in der ersten i.v.-Phase zu allen Meßzeitpunkten deutlich über dem Ruhewert (Abb. 20).

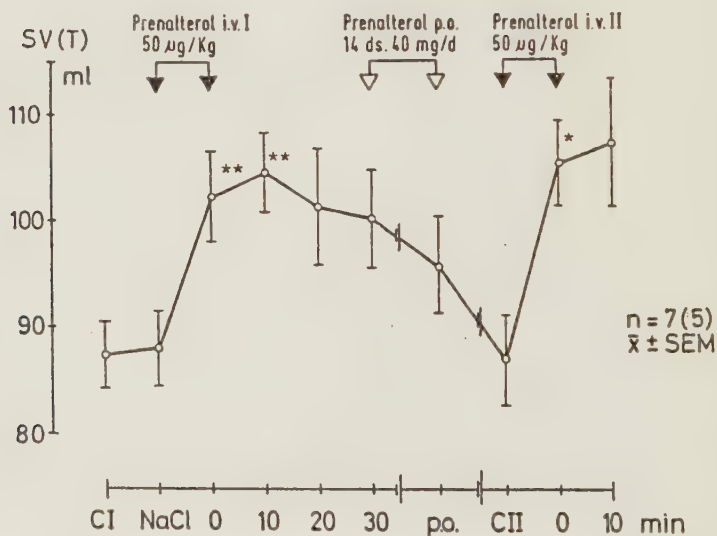


Abb. 20: Einfluß von Prenalterol auf das Schlagvolumen (SVCT), Meßzeitpunkte vgl. Abb.15
* $p < 0,025$, ** $p < 0,01$ gegenüber CI bzw. CII

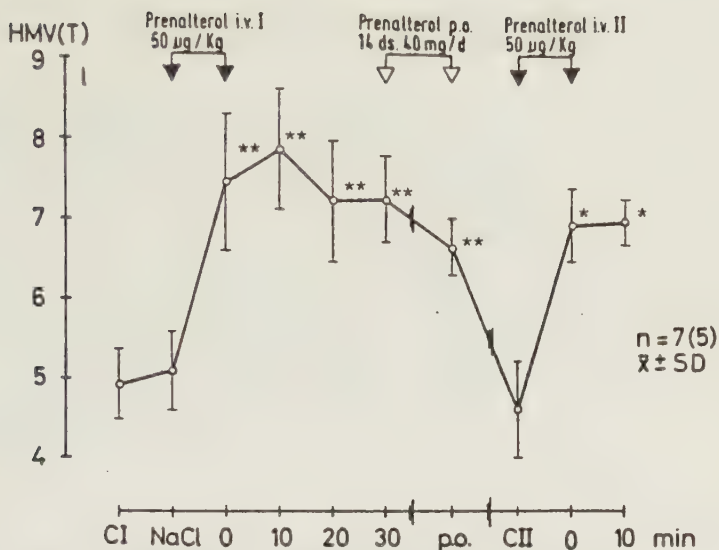


Abb. 21: Einfluß von Prenalterol auf das Herzminutenvolumen (HMVCT). Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15
* $p < 0,025$, ** $p < 0,01$ gegenüber CI bzw. CII

Eine signifikante Steigerung erfolgte zu den Zeitpunkten 0 und 10 min, bei letzterem um 20,5 %. Der p.o.-Wert zeigte eine nicht signifikante Zunahme um 9,7 %. Auch in der zweiten i.v.-Phase stieg das SV(T) zum Zeitpunkt 0 min signifikant um 21,8 %, der 10 min-Wert mit einer Zunahme von 24,3 % lag nicht signifikant über dem Kontrollwert.

Das Herzminutenvolumen (HMV(T)) zeigte bei allen Messungen nach p.o.-Gabe eine signifikante Steigerung. In der ersten i.v.-Phase betrug sie maximal 60,8 % zum Zeitpunkt 10 min, der p.o.-Wert lag um 35,9 % höher als die Kontrolle, die maximale Zunahme in der zweiten i.v.-Phase belief sich auf 53,1 % zum Zeitpunkt 10 min (Abb. 21).

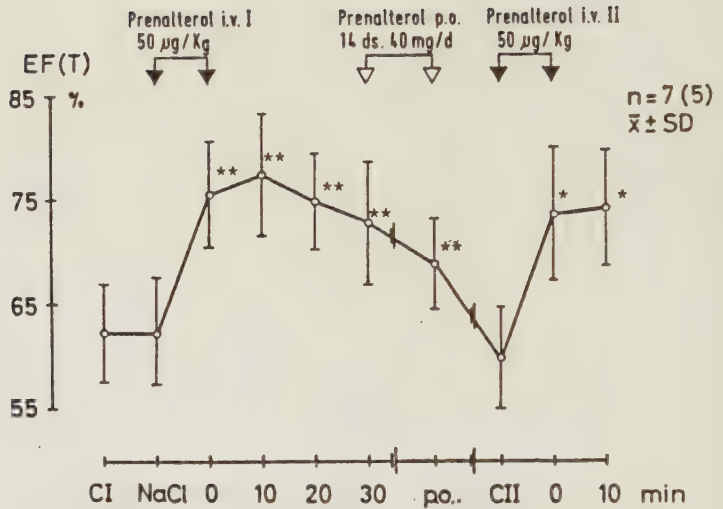


Abb. 22: Einfluß von Prenalterol auf die Ejektionsfraktion (EFCT), Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15
* $p < 0,025$, ** $p < 0,01$ gegenüber CI bzw. CII

Auch die Steigerung der Ejektionsfraktion (EF(T)) war zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol statistisch signifikant. Sie betrug in der ersten i.v.-Phase maximal 24,7 % (10 min), nach peroraler Einnahme 10,6 % und in der zweiten i.v.-Phase maximal 23,9 % (10 min) (Abb. 22, Mittelwerte der besprochenen Volumengrößen siehe Tab. 42 und 43, S. 138 u. 139).

4.3.2.4 Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung

Der totale periphere Widerstand (TPR) lag zum Zeitpunkt 10 min der ersten i.v.-Phase um 24,7 % signifikant unter dem Ausgangswert. Die anderen Messungen dieser Phasen zeigen eine geringere, aber ebenfalls signifikante Abnahme. 15,2 % betrug die Verringerung des per-os-Wertes, die nicht signifikant war. In der zweiten i.v.-Phase war die Abnahme des 0-min-Wertes um 26,4 % signifikant, die des 10-min-Wertes war statistisch nicht von CII verschieden (Abb. 23, Mittelwerte siehe Tab. 44, S. 140).

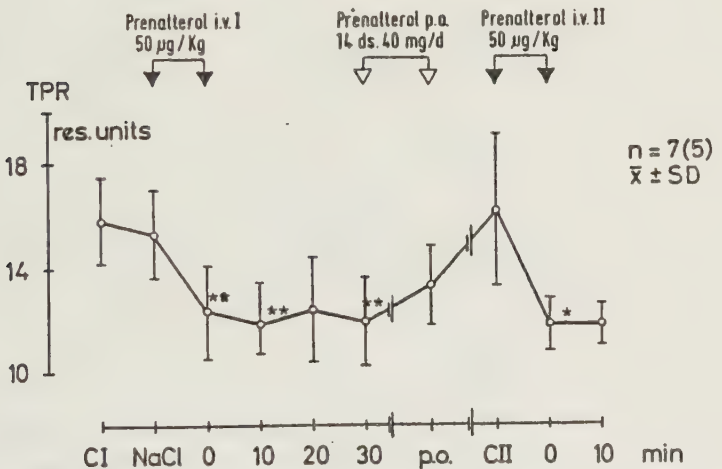


Abb. 23: Einfluß von Prenalterol auf den totalen peripheren Widerstand (TPR), Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15.
 ** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

Die instantane zirkumferentielle Wandspannung (σ) am Ende der isovolumetrischen Kontraktion zeigte nach Prenalterolgabe eine Tendenz zur Abnahme gegenüber der Kontrolle, die jedoch auf Grund einer relativ großen Streuung statistisch nicht signifikant war.

Sie betrug in der ersten i.v.-Phase maximal 8,0 % (nach 10 min), der p.o.-Wert lag im Bereich der Ruhemessung. Nach der zweiten i.v.-Gabe zeigte sich eine Abnahme um maximal 9,7 % (zum Zeitpunkt 0 min) (vgl. Abb. 24, Mittelwerte siehe Tab. 44, S.140).

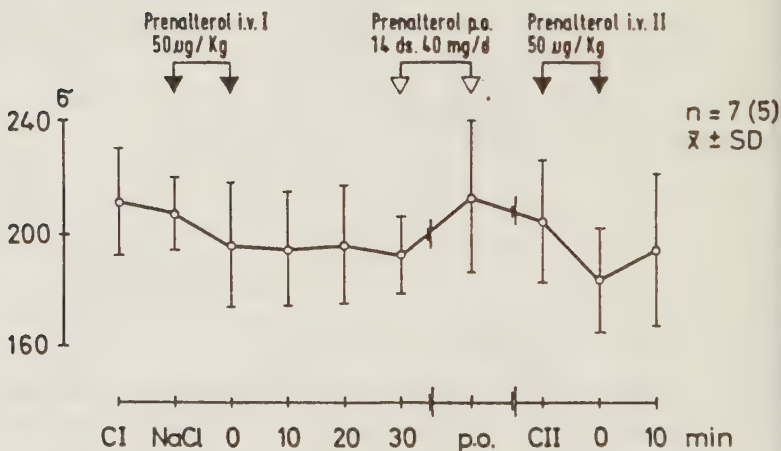


Abb. 24: Einfluß von Prenalterol auf die zirkumferentielle Wandspannung (σ) gemessen in $\text{dyn/cm}^2 \times 10^3$ Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15

4.3.2.5. Mittlere Durchmesserverkürzungs- geschwindigkeit

Dieser zeitabhängige Funktionsparameter zeigte zu allen gemessenen Zeitpunkten nach Prenalterol eine signifikante Zunahme. Die stärkste Steigerung der ersten i.v.-Phase um 66,6 % ergab die Messung nach 10 min.

Nach peroraler Einnahme lag Vcf 31,4 % über dem Kontrollwert. Die Änderungen 0 und 10 min nach der zweiten i.v.-Gabe betrugen 51,3 bzw. 51,7 % (vgl. Abb. 25, Mittelwerte siehe Tab. 44, S.140).

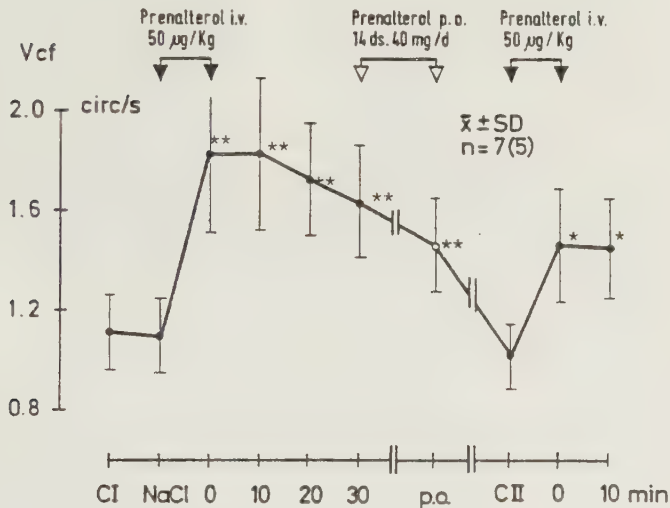


Abb. 25: Einfluß von Prenalterol auf die systolische Durchmesserverkürzungsgeschwindigkeit; Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15.

** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

4.3.3 Systolische Zeitintervalle

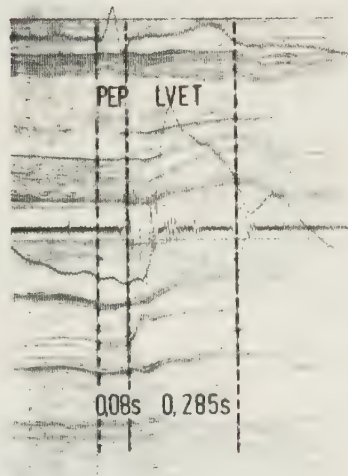
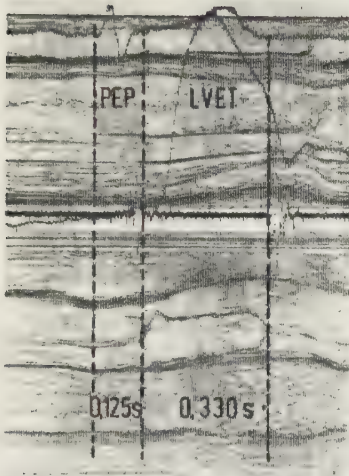
4.3.3.1 Prä-Ejektionszeit und linksventrikuläre Ejektionszeit

Beide Parameter lagen zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol signifikant unter den Ausgangswerten. Die Prä-Ejektionszeit (PEPI) verkürzte sich in der ersten i.v.-Phase um maximal 23,1 % (10 min nach Prenalterol), die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVETI) um maximal 6,8 % (0 min). Die Abbildung 26 zeigt die Verkürzung an einer echokardiographischen Originalregistrierung. Die p.o.-Werte lagen 11,3 % (PEPI) bzw. 4,8 % (LVETI) unter den Kontrollen. Die zweite i.v.-Phase ergab maximale Verkürzungen der PEPI um 23 % (0 min) und der LVETI um 8,3 % (0 min) (vgl. Abb. 27, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 25, 26 u. 45, S. 126, 127 u. 141).

Der Quotient der beiden oben dargestellten Parameter ergab folgendes Bild: Die erste intravenöse Prenalterol-Gabe bedingte einen signifikanten Abfall zu den Zeitpunkten 0, 10 und 20 min, wobei die maximale Änderung von 22,1 % zum Zeitpunkt 10 min eintrat. Der p.o.-Wert lag 8,0 % unter der Kontrolle, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der zweiten i.v.-Phase war die Abnahme zu beiden Meßzeitpunkten signifikant, das Maximum lag bei 17,1 % nach 0 min (vgl. Abb. 28).

Control RR 125/80 mmHg
 HR 62 b/min

Prenalterol RR 150/85 mmHg
50 µg/Kg 10 min. p.i. HR 72 b/min



K. G. 29 y., ♂

Abb. 26:

Echokardiographische 2-Kanal-Originalregistrierungen vor Gabe von Prenalterol (Kontrolle, linke Bildhälfte) und 10 min nach Gabe von 50 µg/kg Prenalterol (rechte Bildhälfte). Die PEP nimmt unter Prenalterol stärker ab als die LVET. Papiergeschwindigkeit 100 mm/sec, eingeblen-det EKG, Phonokardiogramm und Karotispulskurve.

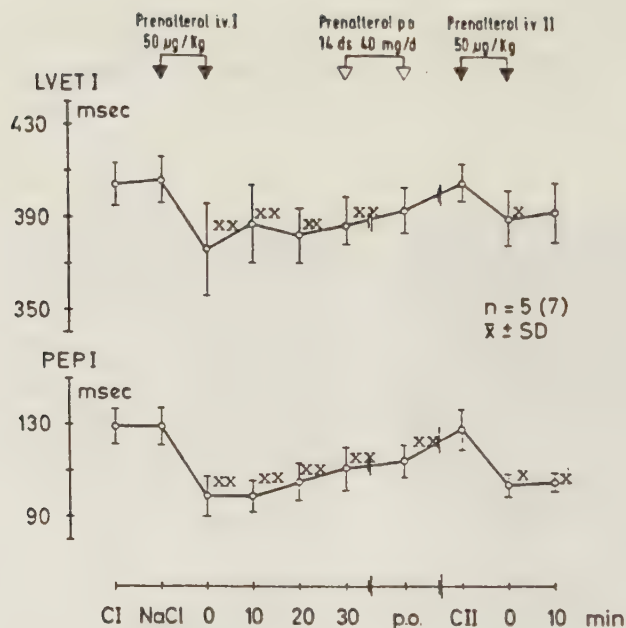


Abb. 27: Einfluß von Prenalterol auf die linksventrikuläre Ejektionszeit (oberer Bildabschnitt) und die Prä-Ejektionszeit (unterer Bildabschnitt).
Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15
** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

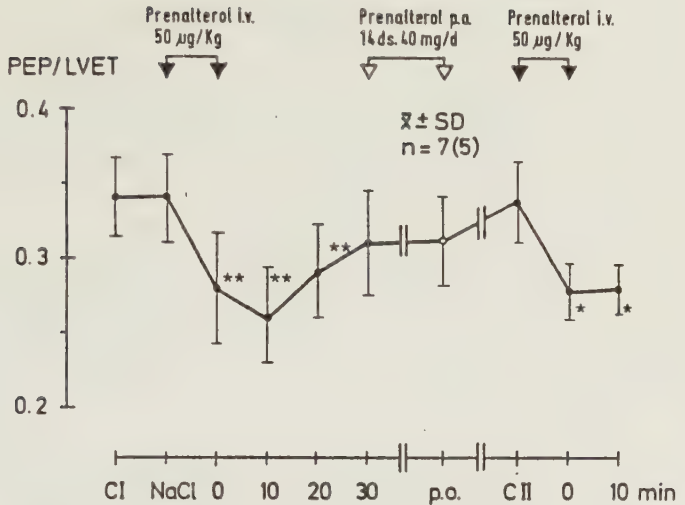


Abb. 28: Einfluß von Prenalterol auf den Quotienten aus Prä-Ejektionszeit und linksventrikulärer Ejektionszeit; Meßzeitpunkt vgl. Abb. 15.
** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

4.3.3.2 Totale elektromechanische Systolendauer, elektrische Systolendauer und Differenz aus beiden

Die Dauer der totalen elektromechanischen Systole (QS_2) zeigte zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterolgabe eine signifikante Verkürzung. In der ersten i.v.-Phase sank sie um maximal 22,1 % zum Zeitpunkt 0 min. Nach p.o.-Gabe lag sie 13,2 % unter dem Ausgangswert. Die zweite i.v.-Phase ergab eine maximale Verringerung von 18,9 % zum Zeitpunkt 0 min (vgl. Abb. 29).

Im Gegensatz dazu unterschied sich die Dauer der elektrischen Systole (QT) weder nach den beiden i.v.-Phasen noch nach der peroralen Gabe von Prenalterol signifikant von den Ruhewerten (vgl.

Abb. 29, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 22, 23 u. 45, S. 125 u. 141).

Die Differenz $QT - QS_2$ nahm dementsprechend nach Prenalterol zu allen Meßzeitpunkten signifikant zu.

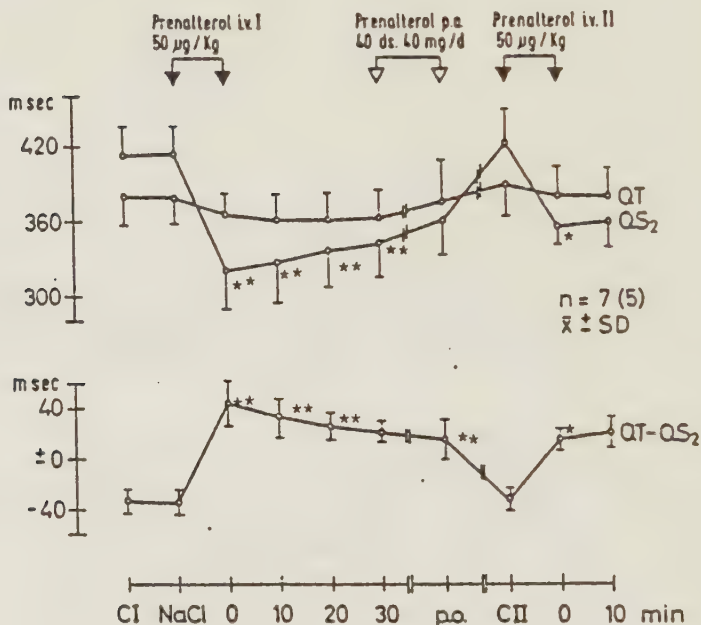


Abb. 29: Einfluß von Prenalterol auf die elektrische Systole (QT), die totale elektromechanische Systole (QS_2) und die Differenz aus beiden ($QT - QS_2$); Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15
 ** $p < 0,01$, * $p < 0,025$ gegenüber CI bzw. CII

4.3.3.3 Isovolumetrische Kontraktionszeit

Die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) verkürzte sich zu allen Meßzeitpunkten nach Prenalterol signifikant. Im ersten i.v.-Versuch betrug die maximale Abnahme 36,9 % (0 min), der erste p.o.-Wert lag 21,6 % unter der Kontrolle, die stärkste Verringerung der zweiten i.v.-Phase um 21,8 % wurde 0 min nach Prenalterolgabe gemessen (vgl. Abb. 30, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 24 u. 46, S. 126 u. 142).

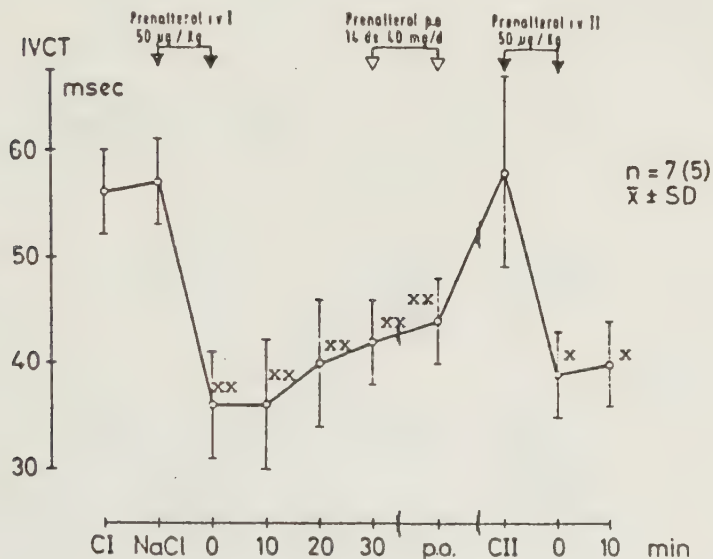


Abb. 30: Einfluß von Prenalterol auf die isovolumetrische Kontraktionszeit. Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15

** p < 0,01, * p < 0,025 gegenüber CI bzw. CII

4.3.4 Plasmakatecholaminspiegel

Adrenalin (E) und Noradrenalin (NE) blieben nach intravenöser Prenalterolgabe gleich bzw. zeigten einen leichten jedoch nicht signifikanten Anstieg: nach der ersten i.v.-Gabe lagen E und NE um 6 % und 13,8 %, nach der zweiten i.v.-Gabe um 8,9 bzw. 20,2 % über der jeweiligen Kontrolle.

Nach 14-tägiger p.o.-Einnahme war eine signifikante Verminderung von E und NE um 42,8 bzw. 35,8 % zu verzeichnen (vgl. Abb. 31, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 35, 36 u. 47, S. 133 u. 143).

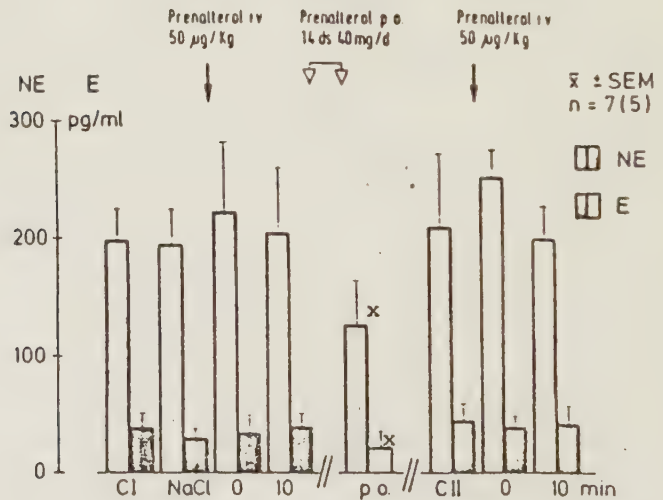


Abb. 31: Einfluß von Prenalterol auf die Plasmaspiegel von Noradrenalin (NE) und Adrenalin (E).
Meßzeitpunkte vgl. Abb. 15.
* $p < 0,01$ gegenüber CI

4.3.5 Plasma-Renin-Aktivität

Die PRA zeigte nach der ersten i.v.-Gabe eine Tendenz zum Anstieg (von $1,37 \pm 0,29$ auf $1,74 \pm 0,55 \text{ ng/ml h}^{-1}$, der Unterschied der Meßwerte war jedoch nicht signifikant. Zu den übrigen Meßzeitpunkten lag sie im Bereich der Kontrollwerte (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 37 u. 47, S. 134 u. 143).

4.3.6 Prenalterol-Plasmaspiegel

Der Prenalterolspiegel stieg nach der ersten i.v.-Gabe auf $214,4 \pm 62 \text{ nmol/l}$. Es folgte ein exponentieller Abfall der Werte. Nach 14 Tagen Prenalterol p.o. entsprach der Plasmaspiegel mit $61 \pm 9,6 \text{ nmol/l}$ ungefähr zum Zeitpunkt 20 min

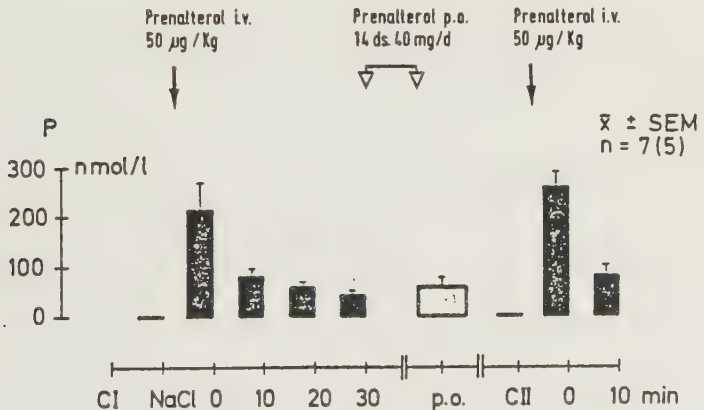


Abb.32: Prenalterol-Plasmaspiegel (P), in Ruhe (CI), 0, 10, 20 und 30 Minuten nach intravenöser Prenalterol-Gabe, nach 14-tägiger Einnahme von Prenalterol per os (p.o.), in wiederholter Ruhe (C II) sowie 0 und 10 Minuten nach weiterer intravenöser Prenalterol-Gabe

nach i.v.-Gabe ($58,7 \pm 3,6$ nmol/l). Das Verhalten der Prenalterolspiegel nach der zweiten i.v.-Gabe war demnach der ersten vergleichbar (vgl. Abb. 32, Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 38 u. 47, S. 134 u. 143).

4.3.7 Laborparameter

Bei den Untersuchungen von Eiweiß, Natrium, Kalium, Kalzium, Glukose, LDL, HDL, Triglyzerin, Cholesterin, Harnsäure und Harnstoff zu den Zeitpunkten Kontrolle 1, 10 min nach der ersten i.v.-Gabe und nach peroraler Einnahme von Prenalterol war ein nicht signifikanter Anstieg lediglich für Eiweiß, Kalzium und LDL zum Zeitpunkt 10 min zu verzeichnen. Die perorale Applikation ließ die genannten Parameter ohne signifikante Beeinflussung.

4.4 Diskussion

4.4.1 Einleitung

Prenalterol ist ein neues, positiv inotrop wirksames Pharmakon, das 1978 als selektiver beta-1-Adrenozeptor-Agonist eingeführt wurde (31, 64, 65, 77). Das oral wirksame Katecholaminderivat wurde zur Langzeit-Behandlung von Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz, die mit Digitalis, Diuretika und Vasodilantien nicht ausreichend behandelbar waren, entwickelt.

Untersuchungen von Hedberg et al. und Mattson et al. zeigten, daß Prenalterol zwar sowohl an beta-1- als auch an beta-2-Rezeptoren gebunden wird, eine eindeutige "intrinsic activity", jedoch vornehmlich an beta-1-Rezeptoren zeigt (50, 94, 95). Nach hohen Prenalterol-Dosen wurde im Tierexperiment von Kenakin et al. und Johanson et al. auch eine beta-2-vermittelte Relaxation der Trachealmuskulatur beim Meerschweinchen beschrieben (61, 68). Rohm et al. wiesen am selben Organ einen beta-blockierenden Effekt von Prenalterol nach (121).

Obwohl die beta-1-stimulierenden Eigenschaften von Prenalterol deutlich im Vordergrund standen, zeigten andere tierexperimentelle Studien, daß seine sympathomimetische Aktivität hinter der eines klassischen beta-1-Adrenozeptoragonisten wie Isoproterenol zurückbleibt (71, 95). Die Substanz wurde somit als partieller beta-1-Adrenozeptoragonist eingestuft. In Vergleichsuntersuchungen mit Isoproterenol und Metoprolol fanden Baumann et al. am infarzierten Meerschweinchenherzen, daß Prenalterol auch

neben seinen agonistischen Wirkungen am beta-1-Rezeptor auch blockierende Eigenschaften aufweist (11). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe von Kenakin (68).

Damit ließe sich Prenalterol zwanglos in ein von Wirtzfeld et al. vorgeschlagenes Schema einordnen, nach dem die Übergänge zwischen einem Betablocker mit hoher "intrinsic activity" einerseits und einem partiellen Agonisten andererseits als fließend betrachtet werden können (147). In Abhängigkeit vom Funktionszustand des adrenergen Systems zum Zeitpunkt der Anwendung wird die eine oder andere Eigenschaft der Substanz dominieren.

Im klinischen Anwendungsbereich ergab sich bei gesunden Probanden nach intravenöser und oraler Kurzzeittherapie mit Prenalterol eine ausgeprägte Zunahme der myokardialen Kontraktilitätsparameter und eine Zunahme der Auswurfleistung (64, 91, 103, 118). Alle Autoren berichteten übereinstimmend über eine Erhöhung der Blutdruck-Amplitude und einen mäßiggradigen Anstieg der Herzfrequenz.

Auch die Nebenwirkungen charakterisieren Prenalterol als eine Substanz mit sympathomimetischen Eigenschaften: Palpitationen und Beklemmungsgefühl werden häufig beschrieben.

Mehrere Untersuchungen schlossen signifikante metabolische Effekte aus (119). Eine Änderung der Blutgase und des Atemminutenvolumens (98, 100) ergaben sich unter Prenalterol nicht.

Die Potenz von Prenalterol als Antidot bei Überdosierung durch Betablocker wurde in verschiedenen Studien mit Metoprolol und Propranolol nachgewiesen (3, 6, 91, 117).

Mehrere Autoren wiesen auf den möglichen Wert von Prenalterol bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und akutem Myokardinfarkt hin (6, 9, 10, 57).

Reiz et al. verabreichten Prenalterol an Patienten, die während einer thorakalen Epiduralblockade einen Blutdruckabfall erlitten hatten und konnten einen schnellen und effektiven Blutdruckanstieg erzielen (115).

Bei Patienten mit schwerer Myokardinsuffizienz bewirkte die akute intravenöse Gabe von Prenalterol eine günstige Beeinflussung der kardialen Leistung. Es kam zu einer deutlichen Inotropiesteigerung bei nur geringer Erhöhung der Herzfrequenz (9, 12, 31, 34, 35).

Die therapeutischen Ergebnisse mehrerer neuerer Studien, die die orale Langzeitgabe von Prenalterol an herzinsuffizienten Patienten untersuchten (29, 81, 82, 83, 122), waren demgegenüber vergleichsweise enttäuschend: eine Verbesserung der kardialen Funktionsgrößen über längere Zeit war in keiner der Studien nachweisbar. Gerade unter Belastungsbedingungen hatte die chronische Verabreichung nachteilige Effekte, die sich in einem verminderten Anstieg von Schlagvolumen und Herzindex (29) bzw. Herzfrequenz manifestierten. Dieses Phänomen erklärten Roubin et al. (122) mit einer abgeschwächten Antwort auf endogene adrenerge Stimulation, bedingt durch eine Abnahme der Anzahl der adrenergen Beta-rezeptoren, also mit einer Toleranzentwicklung gegenüber dem Katecholamin. Eine Teilursache für die Verschlechterung des klinischen Zustands der Patienten sahen Currie et al. (29) zusätzlich in den partiellen beta-blockierenden Eigenschaften von Prenalterol, die naturgemäß unter Belastungsbedingungen besonders zum Tragen kommen.

4.4.2 Ergebnisdiskussion

4.4.2.1 Klinische Auswirkungen

Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz:

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (64, 65, 124, 144, 145) fanden wir sowohl nach beiden intravenösen als auch nach chronischer oraler Gabe von Prenalterol den systolischen Blutdruck signifikant gesteigert, was als Folge des erhöhten Herzminutenvolumens zu interpretieren ist. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß die Steigerung im 2. i.v.-Versuch um 11,4 % signifikant unter der im 1. i.v.-Versuch lag.

Die Tatsache, daß von der ersten zur zweiten i.v.-Phase, d.h. nach einer 14-tägigen oralen Dauertherapie mit Prenalterol eine deutliche Wirkungsabnahme des i.v.-injizierten Pharmakons feststellbar war, interpretierten wir am ehesten als eine Gewöhnungserscheinung an das Medikament im Sinne einer Tachyphylaxie. In diese Richtung könnte auch die Beobachtung weisen, daß die Änderung der Meßwerte zum Zeitpunkt p.o. geringer ausgeprägt war, als 20 min nach i.v. 1, obwohl die Prenalterol-Plasmaspiegel zu beiden Zeitpunkten annähernd gleich waren. Allerdings muß die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß zum Zeitpunkt 20 min nach i.v.-Gabe (= 2 1/2 Verteilungshalbwertszeiten) die Verteilung des Medikaments im Körper noch nicht ganz vollständig war. Hier könnte eine Teilursache der unterschiedlichen Befunde bei entsprechenden Plasmaspiegeln zu suchen sein.

Die Werte des diastolischen Blutdrucks, der während beider i.v.-Phasen eine deutliche, wenn auch nicht

signifikante Abnahme aufwies, deuten auf eine reflektorische Kompensation des Anstiegs des systolischen Blutdrucks hin, im Sinne eines Schlagvolumenhypertonus, eine direkte Reaktion von Prenalterol am peripheren Gefäßbett im Sinne einer Dilatation läßt sich jedoch nicht ausschließen (siehe Absatz 4.5.2.2.3).

Trotz des Anstiegs des systolischen Blutdrucks nahm auch die Herzfrequenz signifikant zu. Die Tatsache, daß der von uns gemessene Frequenzanstieg stärker ist als bei früheren Untersuchungen an gesunden Probanden (71, 77, 103, 120) erklärt sich durch die von uns gewählte höhere Prenalterol-Dosierung, die neben der positiv inotropen auch eine ausgeprägte positiv chronotrope Wirkung hervorruft. So fanden Scott et al. (124) bei Normalpersonen und Ariniego et al. (6) bei Patienten mit Myokardinfarkt bei deutlich niedriger Gesamtdosierung nur einen geringen Frequenzeffekt.

Zusammenfassend muß man die Zunahme der Herzfrequenz als einen Nettoeffekt verschiedener, z.T. gegenläufiger Faktoren betrachten: der direkte Angriff von Prenalterol am Herzen bedingt eine Herzfrequenzsteigerung, zusätzlich ist ein reflektorischer Frequenz-Anstieg auf Grund des Abfalls des peripheren Widerstandes denkbar. Dementgegen wirkt die Zunahme des arteriellen Blutdrucks über den Barorezeptorenreflex.

Die Tendenz zur Toleranzentwicklung nach oraler Dauertherapie zeigte sich auch bei der Herzfrequenz deutlich: Die maximale Zunahme in der 2. i.v.-Phase lag um 10 % unter der ersten i.v.-Phase, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

4.4.2.2 Echokardiographische Parameter

4.4.2.2.1 Kontraktilitätsparameter

Untersuchungen von Scott et al. (124), Svendsen et al. (91) und Rönn et al. (118) charakterisieren Prenalterol als ein Pharmakon mit zahlreichen typischen Katecholamineffekten. Die Parameter der linksventrikulären Kontraktilität zeigen sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Applikation eine deutliche und (auf Grund der langen Halbwertszeit) lang anhaltende Steigerung. In Übereinstimmung mit den Messungen von Klein et al. (73) und Oltmanns et al. (103), die die myokardiale Kontraktilität nach Prenalterol ebenfalls mittels Echokardiographie untersuchten, nahmen in unserer Studie die prozentuale Durchmesserverkürzung (FS), die mittlere Durchmesserverkürzungsgeschwindigkeit (Vcf) und die relative systolische Wanddicke (WS:ESD) signifikant zu, der Quotient PEP/LVET nahm signifikant ab. Ausmaß und Dauer dieser Wirkung scheinen jedoch am gesunden Herzen bzw. mittelgradig insuffizienten Herzen wesentlich ausgeprägter zu sein als bei hochgradiger Herzinsuffizienz: So zeigten Lambertz et al. (82, 83), daß vor allem Patienten der NYHA-Klasse III und IV bereits initial nur mäßig auf eine orale Langzeittherapie mit Prenalterol reagierten. Auch wird ein unterschiedliches individuelles Ansprechen beschrieben (81, 125).

Bereits bei Lambertz bestand der Verdacht auf Toleranzentwicklung zumindest in Einzelfällen, da zwei Patienten der NYHA-Klasse III nach einem anfänglich deutlichen Effekt ein Nachlassen der Medikamentenwirkung nach 3 Monaten Dauertherapie zeigten.

In unserer Untersuchung war in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß sämtliche angeführten Parameter zum Zeitpunkt p.o. eine geringere Veränderung gegenüber der Kontrolle zeigten als zum Zeitpunkt 20 min nach erster i.v.-Gabe. Die Prenalterol-Plasma-Spiegel mit $61,3 \pm 6$ (p.o. und $58,7 \pm 3,6$ (20 min nach i.v. 1) nmol/l praktisch identisch. Die Unterschiede waren auf Grund der niedrigen Probandenzahl nicht signifikant, die Tendenz läßt sich jedoch bei allen Werten nachweisen. Eine Teilerklärung könnte eine noch nicht vollständige Verteilung des Pharmakons zum Zeitpunkt 20 min nach i.v. 1 sein. Auch die Unterschiede in der maximalen prozentualen Steigerung in der 1. bzw. 2. i.v.-Phase waren deutlich. Die Zunahme in der 2. i.v.-Phase lag bei der WS:ESD um 19,2 %, bei der Vfc um 15,9 % und bei der FS um 3,3 % unterhalb der Steigerung nach der 1. Prenalterolgabe, der Unterschied bei PEP/LVET lag bei 5 %. Auf Grund der kleinen Fallzahl ließen sich keine Signifikanzen angeben. Insgesamt muß man jedoch auf Grund der beiden Befunde eine Toleranzentwicklung nach Langzeitgabe von Prenalterol vermuten.

4.4.2.2 Volumengrößen

Die aus direkt gemessenen echokardiographischen Parametern abgeleiteten Volumengrößen erlauben einen guten quantitativen Vergleich mit Angaben in der Literatur zu hämodynamischen Veränderungen unter Prenalterol: Die Steigerung des Schlagvolumens lag im Bereich der Ergebnisse anderer Autoren (71, 91, 124). Allerdings fanden wir eine deutliche Zunahme des pro Schlag ausgeworfenen Volumens. Die von uns eingesetzte hohe Dosis führte jedoch zu einem ausgeprägten Frequenzanstieg, der für die im Vergleich

zu den oben genannten Untersuchungen deutlich stärkere Herzminutenvolumen-Zunahme verantwortlich zu machen ist.

So fanden Scott et al. (124) bei einer Dosierung, die mit 1 mg um mehr als 1/3 unter der unsrigen lag, einen fast genau so ausgeprägten Schlagvolumen-Anstieg wie wir, hatte jedoch nur eine sehr geringe Frequenz-Zunahme zu verzeichnen. Bei Wahl einer hohen Prenalterol-Dosis wird die Steigerung des Herzzeitvolumens offenbar nicht mehr überwiegend durch einen Anstieg des Schlagvolumens erzielt, wie es bei niedrigerer Dosierung der Fall ist, sondern auch durch eine stärkere Zunahme der Herzfrequenz erreicht.

4.4.2.2.3 Totaler peripherer Widerstand und zirkumferentielle Wandspannung

Neben der deutlichen Inotropie-Zunahme und dem Anstieg der Herzfrequenz zeigte sich als dritter bedeutender hämodynamischer Effekt ein signifikantes Absinken des totalen peripheren Widerstands (TPR) nach Prenalterolgabe. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Untersuchungen von Awan et al., Scott et al., Klein et al. und Svendsen et al. Der Parameter wird aus dem Quotienten von mittlerem arteriellen Blutdruck und Herzminutenvolumen errechnet. Bei unverändertem mittleren arteriellen Blutdruck erfolgte die Abnahme in erster Linie auf Grund des steigenden Herzminutenvolumens.

Eine weitere Komponente des TPR-Abfalls könnte eine direkt durch Prenalterol ausgelöste Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur über eine Aktivierung der beta-2-Rezeptoren der Gefäßwand darstellen.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Affinität von Prenalterol sowohl zu beta-2- als auch zu beta-1-Rezeptoren nachgewiesen (50, 95). Mehrere Untersuchungen zeigten allerdings ein Fehlen von aktivierenden Effekten an Organen wie Trachea und verschiedenen Skelettmuskeln, bei denen eine Kontrolle durch beta-2-Adrenorezeptoren bekannt ist (95). Im Gegensatz dazu konnten Kenakin et al. (68) und Mattson et al. (95) eine beta-2-mimetische Aktivität von Prenalterol an der Trachea des Meerschweinchens bzw. an der Uterusmuskulatur der Ratte nachweisen.

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf die klinische Situation beim herzgesunden Probanden scheint allerdings problematisch. Die oben genannten früheren Untersuchungen, die wie wir eine signifikante Abnahme des TPR nach Prenalterolgabe fanden, begründeten diese Beobachtung mit der Zunahme des Herzminutenvolumens. Im Gegensatz dazu vermuteten Lysbo-Svendsen et al. (91) einen möglichen Effekt von Prenalterol eine beta-2-vermittelte Vasodilatation, da der von ihnen pletismographisch gemessene Unterarm-Blutfluß simultan mit dem Abfall des TPR einen signifikanten Anstieg zeigte.

Unsere Beobachtungen sprechen insgesamt eher dafür, daß der Abfall des TPR indirekt durch ein reflektorisches Absinken des peripheren Gefäßwiderstandes auf Grund der Herzminutenvolumen-Zunahme und nicht durch einen direkten Angriff an der Gefäßwandmuskulatur ausgelöst ist. Die vasodilatative Wirksamkeit tritt (unabhängig von ihrem Entstehungsmechanismus) gegenüber der dominierenden Inotropie-Steigerung in den Hintergrund und hat lediglich einen vorteilhaften afterload-reduzierenden Effekt, der die Zunahme der Kontraktionskraft ergänzt.

Allerdings läßt sich eine direkte gefäßerweiternde Wirkung von Prenalterol zumindest als zusätzliche Ursache des TPR-Abfalls nicht ausschließen.

4.4.2.3 Systolische Zeitintervalle

Der Effekt von Prenalterol auf die systolischen Zeitintervalle (STI) entspricht dem anderer Katecholamine: Veränderungen wie die von uns beobachteten wurden von Wester et al. (144) und Klein et al. (73) nach Dobutamin und von Johnsson et al. (63), Boudoulas et al. (15) nach Isoprenalin beschrieben. Die Gabe von Prenalterol bewirkte in unseren Messungen eine Verkürzung der systolischen Zeitintervalle, was frühere Untersuchungen an Gesunden (64, 77, 91, 103, 124) sowie an Patienten mit Myokardinfarkt (57) und Herzinsuffizienz (114) bestätigt. Vor allem die Dauer der elektromechanischen Systole (QS2) zeigt gut das Vorhandensein einer positiv-inotropen Stimulation am Herzen. Durch die ausgeprägte Verkürzung dieses Parameters ergibt sich eine Umkehrung des Verhältnisses von QS2 und elektrischer Systole (QT). Letztgenannter Parameter änderte sich nicht, so daß nach Prenalterolgabe $QT > QS2$ wird, was einer relativen Verlängerung von QT entspricht und nach Boudoulas et al. Ausdruck einer sympathomimetischen Wirkung ist (15).

Auch die Verkürzung des Quotienten PEP/LVET als Zeichen einer Inotropiesteigerung war ausgeprägt (maximale Zunahme + 22,1 %). PEP/LVET spiegelt vor allem die aus der Inotropiesteigerung resultierenden globalen hämodynamischen Veränderungen wider (86, 87).

Die Interpretation des Quotienten muß allerdings mit Vorsicht erfolgen, da Veränderungen der peripheren Hämodynamik z.B. des arteriellen Blutdrucks und des peripheren Gefäßwiderstandes mit berücksichtigt werden müssen.

Das von uns beobachtete Verhalten der STI spricht ebenfalls besonders für einen Wirkungsverlust des katecholaminergen Effektes von Prenalterol nach oraler Langzeittherapie. Der Parameter QS2 zeigt bei gleichen Prenalterol-Spiegeln zum Zeitpunkt per os eine deutlich geringere Verkürzung als zum Zeitpunkt 20 min nach 1. i.v.-Gabe (- 4,9 %). Auch die maximale Änderung in der 2. i.v.-Phase lag deutlich unter der in der 1. i.v.-Phase.

4.4.2.4 Plasmakatecholaminspiegel

Die zu den Zeitpunkten I und II gemessenen Kontrollwerte der Plasma-Katecholamin-Spiegel lagen im Mittel im Bereich der in der Literatur angegebenen Normwerte (106). Weder nach der 1. noch nach der 2. intravenösen, akuten Verabreichung von Prenalterol zeigte sich eine gerichtete Veränderung von Adrenalin oder Noradrenalin. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit denen von Meurer (98, 99), der wie wir gesunde Probanden untersuchte. Fitzpatrick et al. (41) nahmen eine akute Prenalterol-Gabe an herzinsuffizienten Patienten vor. Auch sie fanden keine Veränderung der Plasmakatecholamin-Spiegel.

Diese Beobachtung zeigt, daß die Wirkung von Prenalterol nicht über eine vermehrte Freisetzung endogener Katecholamine stattfindet, wie dies von anderen Sympathomimetika bekannt ist, sondern durch

eine direkte katecholaminerge Aktivierung hervorgerufen wird.

In anderen Untersuchungen wurde bei der Gabe von in ihrem Wirkungsmechanismus dem Prenalterol vergleichbaren beta-mimetischen Substanzen wie Isoprenalin und Dobutamin ebenfalls keine Erhöhung der Plasma-Katecholamine festgestellt.

Bemerkenswert anders ist das Verhalten der Katecholaminspiegel nach 14-tägiger oraler Therapie mit Prenalterol: Sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin sanken signifikant um 24,8 % bzw. 35,8 % unter die Kontrollwerte ab.

Da Prenalterol das erste oral wirksame Katecholamin-derivat ist, gibt es in der Literatur keine Voruntersuchungen mit vergleichbaren Substanzen. Auch ist die vorliegende Studie die erste, die den Einfluß der oralen Langzeittherapie von Prenalterol auf die endogenen Katecholamin-Spiegel untersucht.

Das Absinken der Katecholamine läßt sich am ehesten erklären mit einer endogenen Gegenregulation gegen die exogen zugeführte katecholaminerge Dauerstimulation. Der durch das synthetische Katecholamin bewirkte erhöhte Sympathikotonus scheint demnach über eine Abnahme der endogenen Katecholamin-Spiegel ansatzweise kompensiert zu werden, um den Zustand des basalen "Ruhe"-Sympathikotonus möglichst nahe zu kommen.

Dieser Mechanismus wäre vergleichbar dem genau gegenteiligen Effekt, der nach Dauergabe von beta-Antagonisten wie Propanolol und Penbutolol beschrieben ist (47, 58, 136). Hier läßt sich - vor allem unter Belastung - ein Anstieg der endogenen Katecholamine feststellen.

Dieses Phänomen läßt sich interpretieren als der Versuch, die Blockade der beta-Rezeptoren durch vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen zu durchbrechen und einen den Anforderungen entsprechenden Sympathikotonus herzustellen.

Es wäre denkbar, daß bei der Gabe des beta-Adrenozeptor-Agonisten Prenalterol ein umgekehrter Kompensations-Mechanismus eintritt.

Zu vermuten ist ferner, daß es sich bei dem Abfall der endogenen Katecholamin-Spiegel und der Gewöhnungserscheinung nach oraler Dauertherapie mit Prenalterol um zwei voneinander unabhängige Reaktionsmechanismen handelt. Ein deutlicher Hinweis dafür ist, daß nach Beendigung der oralen Applikation eine dreitägige Therapiepause ausreichte, um die Katecholaminspiegel wieder auf ihre Normwerte ansteigen zu lassen, die Wirkungsabschwächung von Prenalterol bei annähernd gleichem Plasmaspiegel jedoch deutlich weiter bestand. Hier zeigt sich, daß die endogene Gegenregulation nach Absetzen des Pharmakons schnell wieder aufgehoben wurde, die - im folgenden nach ausführlicher zu besprechende - Desensibilisierung der Zielgewebe jedoch zunächst bestehen bleibt.

Die Ursache des Gewöhnungseffektes sehen wir somit weitgehend unabhängig von der Wirkung auf die endogenen Plasma-Katecholamin-Spiegel.

4.4.2.5 Plasma-Renin-Aktivität

Die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) zeigte nach der 1. intravenösen Gabe von Prenalterol einen tendentiellen, nicht signifikanten Anstieg, nach

der 14-tägigen oralen Gabe und der 2. i.v.-Gabe war keine gerichtete Änderung nachzuweisen.

Der erste Befund weist in die Richtung der Ergebnisse von Fitzpatrick et al. (41), die bei herzinsuffizienten Patienten eine Erhöhung der Renin-Freisetzung beobachteten und von Kopp et al. (78), die am anästhesierten Hund durch Prenalterol-Gabe eine Steigerung der PRA um 760 % auslösen konnten. Im Gegensatz dazu konnte die Arbeitsgruppe um Meurer (98, 99, 100), die die PRA sowohl nach Prenalterol als auch nach den beta-Rezeptor-Agonisten Dopamin und Dobutamin untersuchten, in keinem Fall eine signifikante Änderung feststellen. Andererseits fanden sie eine Abnahme bei Stimulation durch den beta-1-selektiven Blocker Metoprolol, was auf einen Einfluß von Prenalterol auf die beta-1-gesteuerte Freisetzung von Renin schließen läßt.

Unsere Ergebnisse ergeben keinen Hinweis zur Lösung der kontrovers diskutierten Frage, ob die Renin-Freisetzung aus dem juxtagulumulären Apparat der Nieren beta-1- oder beta-2-Rezeptor gesteuert ist.

4.4.3 Schlußfolgerung

Die von uns gemessenen klinischen und hämodynamischen Parameter, die oben im einzelnen diskutiert wurden, zeigten tendentiell insgesamt folgendes Verhalten: Nach einer deutlichen Steigerung vor allem der Kontraktilitätsparameter nach der 1. i.v.-Gabe von Prenalterol ließ sich bei der 2. i.v.-Gabe, d.h. nach 14-tägiger oraler Verabreichung eine deutliche Wirkungsabnahme des Pharmakons feststellen. Auch war die Änderung der Meßwerte gegenüber Ruhe zum

Zeitpunkt p.o. geringer ausgeprägt als 20 min nach i.v. 1, obwohl die Prenalterol-Plasmaspiegel zu beiden Zeitpunkten annähernd gleich waren. Beide Phänomene kamen besonders deutlich an den Parametern RR syst., HF, WS:ESD, Vcf, FS und PEP/LVET zum Ausdruck.

Da Prenalterol das erste oral wirksame synthetische Katecholamin-Derivat ist, gibt es bis jetzt keine Untersuchungen mit direkt vergleichbaren Substanzen. Verschiedene Autoren haben jedoch beschrieben, daß es unter der intravenösen Behandlung mit anderen beta-adrenergen Sympathomimetika wie Dobutamin (135), Isoproterenol (59) und Pirbuterol (24) zu einer Abnahme der Wirksamkeit kommt. Auch für den beta-2-Agonisten Fenoterol ist eine Abnahme seines bronchodilatatorischen Effektes bei oraler Dauertherapie beschrieben (107).

Weiss et al. (140), die die Wirkung einer 10-tägigen oralen Verabreichung von Prenalterol bei Herzgesunden untersuchten, stellten keine Toleranzentwicklung fest. Allerdings lag ihre Tagesdosierung mit 20 mg um die Hälfte unter der von uns verabreichten, auch untersuchten sie die Wirkung nur anhand von Blutdruck und Herzfrequenz und machten keine Aussagen über die Parameter der linksventrikulären Pumpfunktion.

Im Gegensatz dazu sahen Lambertz et al. (81) in einer klinischen Untersuchung an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die über einen Zeitraum von 6 Monaten oral mit Prenalterol behandelt wurden, eine Abnahme der Wirksamkeit und konnten eine Toleranzentwicklung gegen das Medikament nicht ausschließen. Dieselbe Vermutung äußerten Roubin et al. (122), die mit oraler Prenalteroltherapie ebenfalls keine kardiale Leistungssteigerung bei herzinsuffizienten Patienten erzielen konnten. Sie

fanden im Gegenteil eine Abnahme der adrenerg vermittelten Herzfrequenzsteigerung bei Ergometrie-Belastung sowie eine Verminderung der linksventrikulären Kontraktilität.

In Tierexperimenten von Kenakin et al. bewirkte eine viertätige kontinuierliche adrenerge Stimulation (mit Isoproterenol) eine deutliche Abnahme der beta-Rezeptor-Sensitivität mit einer parallelen Rechtsverschiebung der Konzentration-Antwortkurve für Isoproterenol und eine komplette refraktäre Antwort auf Prenalterol und Pirbuterol (68).

Bristow et al. fanden die beta-Rezeptorendichte im Vergleich zwischen insuffizienten und gesunden Herzen bei ersteren deutlich vermindert (18). Sie vermuteten die Ursache dafür in dem chronisch erhöhten endogenen Katecholaminspiegel, dem die Herzinsuffizienten ausgesetzt sind, d.h. eine endogene "receptor down regulation".

Die wahrscheinliche Erklärung für die von uns festgestellte Wirkungsabnahme von Prenalterol nach 14-tägiger oraler Zufuhr scheint in Kenntnis der oben genannten Untersuchungen eine Abnahme der Sensibilität und der Dichte der beta-Rezeptoren zu sein.

Obwohl die Grundmechanismen der Reaktion auf die Dauertherapie ähnlich sind, ist ein Vergleich von Herzgesunden und -insuffizienten nicht zulässig, da sowohl die humoralen als auch die hämodynamischen Voraussetzungen stark divergieren. Auf Grund der geringeren Rezeptorendichte beim Herzinsuffizienten sind zum Erreichen eines positiv-inotropen Effekts wesentlich höhere Dosen von Katecholaminen nötig als beim Gesunden. Die adrenerge Stimulation eines intakten Herzmuskels muß daher umgekehrt zu erheblich stärkeren Reaktionen führen als die eines insuffizienten Myokards.

Da es unter Prenalterol-Dauertherapie offensichtlich zu einer weiteren Abnahme der Rezeptorendichte und -sensibilität kommt, nimmt die Aktivierbarkeit des insuffizienten Herzens weiter ab. Zusammen mit dem Phänomen, daß Prenalterol partiell beta-blockierende Eigenschaften besitzt, wirkt sich hier die chronische Gabe vor allem unter Belastungsbedingungen eher ungünstig auf die kardiale Leistung aus. Auf Grund der vorbestehenden und zusätzlich pharmakologisch verstärkten Desensibilisierung muß mit einem weiter verminderten Ansprechen auf die endogenen Katecholamine gerechnet werden.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß nach Abschluß unserer Untersuchungen über eine karzinogene Wirkung von Prenalterol nach hochdosierter Langzeitapplikation im Tierversuch berichtet wurde. Als Konsequenz wurde die Substanz aus der klinischen Prüfung zurückgezogen. Dadurch ist die klinische Relevanz der vorliegenden Studie über spezifische Charakteristika von Prenalterol begrenzt. Der Wert unserer Studie liegt somit eher in der modellhaften Betrachtung der Problematik, die bei einer Langzeittherapie mit Katecholaminen entsteht.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie gliedert sich in zwei große Abschnitte.

Im ersten Abschnitt prüften wir an sieben gesunden, männlichen Probanden (Durchschnittsalter 28,6 Jahre), die kardiovaskulären und humoralen Effekte einer sympathoadrenergen Aktivierung durch den Cold-Pressor-Test (CPT). Bestimmt wurden die Plasma-Noradrenalin-(NA) und -Adrenalin-Spiegel (A), die Plasma-Renin-Aktivität (PRA), Blutdruck, Herzfrequenz sowie echokardiographische Funktionsgrößen und systolische Zeitintervalle des linken Ventrikels.

Die Plasmaspiegel von NA und A stiegen während der Untersuchung um 100 bzw. 99 % an. Diese Werte lassen auf eine sowohl neuronale als auch adrenomedulläre Katecholaminfreisetzung schließen. Die PRA zeigte keine gerichtete Veränderung.

Aus dem hohen-NA Anstieg kann auf eine generalisierte periphere Vasokonstriktion geschlossen werden, die bedingt ist durch die Aktivierung der alpha-adrenergen Rezeptoren. Sie scheint die überwiegende Ursache für die rasche Erhöhung des mittleren arteriellen RR zu sein (36,1 %). Trotz dieses RR-Anstiegs, in dessen Folge über den Barorezeptorenreflex eher eine Verminderung der HF zu erwarten gewesen wäre, nahm auch die HF bei allen Probanden zu. Dies muß als Resultat eines direkten chronotropen Effektes des CPT im Sinne einer sympatho-mimetischen Beeinflussung am Herzen gedeutet werden.

Bei den linksventrikulären Funktionsparametern nahm als Folge der peripheren Vasokonstriktion und eines frequenzbedingten Anstiegs des Herzminutenvolumens um 17,3 % der totale periphere Widerstand (TPR) um 14,2 % zu. Der durch die Erhöhung des TPR bedingte Anstieg des Afterloads wurde durch die enddiastolische Größenzunahme des linken Ventrikels bei gleichbleibender Wanddicke noch verstärkt. Entsprechend stieg der berechnete Wert der zirkumferentiellen Wandspannung am Ende der isovolumetrischen Kontraktion um 45,3 % des Kontrollwertes an.

Die Afterload-Erhöhung überwog gegenüber dem positiv inotropen Effekt der sympatho-adrenergen Aktivitätssteigerung am Herzen soweit, daß die lastabhängigen Kontraktilitätsparameter - systolische Verkürzungsgeschwindigkeit des Ventrikeldurchmessers und Ejektionsfraktion (EF) - um 21,4 bzw. 8,5 % abnahmen. Die systolischen Zeitintervalle blieben trotz der starken Nachlast-erhöhung, die eine Zunahme der Prä-Ejektionszeit hatte erwarten lassen, unverändert. Die Wertung einer Verminderung der EF als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer myokardialen oder koronaren Erkrankung durch andere Autoren konnte nicht bestätigt werden.

Es zeigte sich, daß die sympatho-adrenerge Stimulation durch den CPT neurogen zahlreiche, teilweise gegenläufige Effekte am Herzen und am Gefäßsystem verursacht. Die Interpretation der Befunde wurde dadurch erschwert, daß durch Interdependenz der Kreislaufparameter reflektorische Korrekturen an den primären Effekten erfolgten und dadurch deren Ausmaß im einzelnen nicht sicher erkennbar war. Diese Komplexität der kardiovaskulären Reaktion auf den CPT bedingte

vermutlich, daß eine signifikante Korrelation zwischen den Verhalten der Plasmakatecholamine und dem der kardiovaskulären Parameter nicht nachgewiesen werden konnte.

Im zweiten Abschnitt der Arbeit wurden an demselben Kollektiv sieben gesunder Probanden kardiovaskuläre und humorale Effekte der sympatho-adrenergen Aktivierung durch exogene Zufuhr des Sympathomimetikums Prenalterol untersucht.

Das Pharmakon wurde zunächst in einer Dosierung von 50 µg/kg akut intravenös verabreicht. Anschließend erfolgte eine 14-tägige Dauergabe in einer Dosierung von 40 mg/Tag. Danach wiederholten wir die intravenöse Injektion von 50 µg/kg bei fünf Probanden. Bestimmt wurden zusätzlich zu den beim CPT gemessenen Parametern die Prenalterol-Plasmaspiegel.

Die vorne formulierten Fragestellungen lassen sich wie folgt beantworten:

Bei beiden akuten i.v.-Gaben von Prenalterol blieben die endogenen Plasmakatecholaminspiegel und die PRA unbeeinflusst. Demgegenüber löste die orale Dauermedikation einen signifikanten Abfall von NA und A um 35,8 bzw. 42,8 % aus. Dieses Phänomen interpretierten wir als eine endogene Gegenregulation gegen die fortdauernde exogene sympatho-adrenerge Aktivierung. Der Befund war innerhalb von 3 Tagen voll reversibel.

In der gewählten Dosierung hatte Prenalterol i.v. gemessen an allen Funktionsgrößen einen ausgeprägten kontraktionssteigernden Effekt. Die gleichzeitige Zunahme der HF um 34,7 % trotz des RR-Anstiegs spricht für eine agonistische Wirkung nicht nur an

den beta-1-, sondern auch den den beta-2-Rezeptoren des Herzens.

Auch nach 14-tägiger Dauertherapie mit 40 mg/d zeigte Prenalterol eine signifikante positiv inotrope Wirkung. Bei vergleichbaren Prenalterol-Plasmaspiegeln war der Effekt jedoch gemessen an systolischem Blutdruck, endsystolischem Durchmesser, prozentualer Durchmesserverkürzung und mittlerer Verkürzungsgeschwindigkeit des Durchmessers deutlich geringer als 20 min nach der ersten i.v.-Gabe. Dies spricht für ein Gewöhnungsphänomen.

Die zweite mit der ersten dosisgleiche i.v.-Gabe von Prenalterol resultierte in vergleichbaren Prenalterol-Plasmaspiegeln. Allerdings waren sowohl die Wirkung auf RR und HF als auch der positiv inotrope Effekt anhand aller untersuchten Parameter deutlich weniger stark. Auf Grund der geringen Probandenzahl waren die Werte nicht signifikant.

Die erhobenen Befunde sprechen für ein Gewöhnungsphänomen und wären vereinbar mit einer Verminderung und/oder Desensibilisierung aktiver beta-adrenerger Rezeptoren am Herzen² nach Dauertherapie mit Prenalterol.

6. A n h a n g :

Einzel- und Mittelwerttabellen zum
Cold-Pressor-Test und zur Prenalterolstudie

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	120/85	110/80	125/80	125/80	135/85	130/80	130/90
CPT	170/120	155/105	150/105	165/110	195/140	155/110	165/125
0'	150/100	135/95	140/95	160/110	170/125	140/95	155/110
10'	140/95	130/95	135/90	135/95	150/110	140/90	140/100
20'	115/95	125/90	130/90	135/90	145/100	140/90	130/90
30'	125/85	125/85	130/85	130/90	140/95	135/90	130/90

Tab. 1 : Einzelwerte zum CPT
Arterieller Blutdruck (RR) mmHg

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	49	58	62	47	57	41	69
CPT	64	59	64	55	63	59	72
0'	48	55	57	51	52	52	69
10'	45	54	66	48	50	55	70
20'	48	52	57	54	53	47	67
30'	52	53	60	51	53	53	66

Tab. 2 : Einzelwerte zum CPT
Herzfrequenz (HF) S/min

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	0,44	0,36	0,35	0,395	0,36	0,38	0,35
CPT	0,40	0,36	0,36	0,375	0,36	0,405	0,34
0'	0,44	0,37	0,36	0,39	0,36	0,40	0,35
10'	0,44	0,37	0,35	0,40	0,37	0,39	0,355
20'	0,44	0,37	0,36	0,40	0,37	0,38	0,355
30'	0,43	0,37	0,36	0,40	0,37	0,39	0,36

Tab. 3: Einzelwerte zum CPT
Elektrische Systolendauer (QT) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	0,465	0,425	0,40	0,42	0,41	0,435	0,39
CPT	0,45	0,435	0,425	0,43	0,43	0,44	0,405
0'	0,465	0,425	0,415	0,43	0,43	0,435	0,40
10'	0,465	0,425	0,415	0,44	0,41	0,425	0,395
20'	0,465	0,425	0,415	0,435	0,41	0,42	0,395
30'	0,455	0,42	0,415	0,43	0,41	0,43	0,395

Tab. 4 : Einzelwerte zum CPT
Totale elektronechanische Systolendauer (QS₂) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K .	0,065	0,06	0,065	0,065	0,055	0,065	0,065
CPT	0,06	0,065	0,075	0,06	0,06	0,08	0,07
0'	0,065	0,06	0,075	0,065	0,07	0,075	0,065
10'	0,065	0,06	0,075	0,065	0,065	0,07	0,065
20'	0,065	0,06	0,07	0,065	0,06	0,065	0,065
30'	0,065	0,06	0,07	0,065	0,06	0,065	0,065

Tab. 5 : Einzelwerte zum CPT
Isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K .	0,015	0,105	0,090	0,115	0,10	0,10	0,10
CPT	0,105	0,11	0,095	0,115	0,10	0,11	0,105
0'	0,115	0,105	0,095	0,11	0,105	0,11	0,10
10'	0,115	0,105	0,095	0,115	0,105	0,105	0,10
20'	0,115	0,105	0,095	0,115	0,10	0,10	0,10
30'	0,115	0,10	0,095	0,115	0,10	0,10	0,10

Tab. 6 : Einzelwerte zum CPT
Prä-Ejektionszeit (PEP) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	0,34	0,32	0,31	0,31	0,31	0,33	0,29
CPT	0,33	0,325	0,33	0,32	0,33	0,32	0,305
0'	0,345	0,32	0,32	0,315	0,325	0,32	0,30
10'	0,35	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,295
20'	0,35	0,32	0,315	0,32	0,31	0,32	0,295
30'	0,34	0,32	0,315	0,31	0,31	0,33	0,295

Tab. 7 : Einzelwerte zum CPT
Linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	40	38	35	36	33	32	32
CPT	46	42,5	40	44	37	39	36
0'	45	40	37	42	36	37,5	34
10'	43,5	38	37	41	35	36	34
20'	42	38	35	40	33,5	35,5	34
30'	41	38	34	38	33	33,5	32

Tab. 8 : Einzelwerte zum CPT
Endsystolischer Durchmesser (ESD) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	la.W.	S.T.	li.W.
K	59	56	51	54	52	53	51
CPT	62	58	54	59	54	57	54
0'	63	56,5	52	57	52,5	56,5	53
10'	62	55	52	57	52	55	53
20'	60	56	51	56	52	55	53
30'	60	56	51	55	52,5	55	51

Tab. 9 : Einzelwerte zum CPT
Prä-Ejektionsdurchmesser (PED) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	la.W.	S.T.	li.W.
K	17,5	17	16,5	16	16	17	17
CPT	14,5	12,5	12	13	14	14	16
0'	16	14	13,5	13,5	15	14	16,5
10'	16	14,5	15	15,5	15	14,5	16
20'	17	15	15	16	16	15	16
30'	17	16	16	16	16	16	17

Tab. 10 : Einzelwerte zum CPT
Systolische Dicke der Hinterwand (DsLHW) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	Ia.W.	S.T.	Li.W.
K .	9,5	9,5	10	10,5	10	9	11
CPT	10	9,5	10	10	9,5	9	10,5
0'	10	9,5	10	10	10	9	10,5
10'	10	9,5	10	11	10	9	10,5
20'	10	9,5	10	10,5	10	9	10,5
30'	10	10	10	10	10	9	10,5

Tab. 11 : Einzelwerte zum CPT
Diastolische Dicke der Hinterwand (DdLHW) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	Ia.W.	S.T.	Li.W.
K .	14	13,5	12,5	14	13	14	13
CPT	12	12	11,5	12,5	12	13	13
0'	13	12,5	12	12,5	12,5	13,5	13
10'	14	13,5	12,5	14	13	14	13
20'	14	13,5	13	14	13	14	13
30'	14	13,5	13	14	13,5	14	13,5

Tab. 12 : Einzelwerte zum CPT
Systolische Dicke des Septum interventriculare (DsIVS) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	10	10	10	11	10,5	11	10
CPT	10,5	10	10	11	10	11	10
0'	10,5	10	10	11,5	10	10,5	10
10'	10,5	10	10	11	10	11	10
20'	10,5	9,5	10	11	10	11	10,5
30'	10,5	9,5	10	10,5	10	11	10,5

Tab. 13 : Einzelwerte zum CPT

Diastolische Dicke des Septum interventriculare (DdIVS) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K	16	12	12,5	13,5	13	16	14
CPT	12,5	9,5	10	10,5	10	13	13
0'	14	10,5	10,5	10,5	11	13,5	14
10'	14	11	10,5	11,5	12	15	14
20'	14	11	10,5	12,5	12,5	14	14
30'	15,5	11,5	12	12,5	12	15	14

Tab. 14 : Einzelwerte zum CPT

Systolische Amplitude der Hinterwand (ALHW) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
K .	5	6,5	6	7	7,5	7	7,5
CPT	3,5	6,5	6	6	7,5	6	7
0'	4	6,5	6	7	7,5	6,5	7
10'	5	6,5	6,5	7,5	8	6,5	7,5
20'	6	7	7	7	8	6,5	7
30'	6	7	7	7	8	7	7

Tab. 15 : Einzelwerte zum CPT

Diastolische Amplitude des Septum interventriculare (AIVS) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
Kontr. (K)	232	262	107	236	190	95	167
während CPT (CPT)	395	431	300	435	389	272	272

Tab. 16: Einzelwerte zum CPT
Noradrenalin-Plasmaspiegel (Na) pg/ml

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
Kontr. (K)	22	22	10	125	33	40	72
während CPT (CPT)	151	116	51	136	116	20	90

Tab. 17: Einzelwerte zum CPT
Adrenalin-Plasmaspiegel (A) pg/ml

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
Kontr. (K)	2,26	1,85	1,93	1,86	1,58	0,89	0,8
während CPT (CPT)	1,86	1,58	1,65	1,9	1,4	1,11	1,21

Tab. 18: Einzelwerte zum CPT
Plasma-Renin-Aktivität (PRA) ng/ml h⁻¹

Meßgröße	K	CPT	0'	10'	20'	30'
NA pg/ml	+ 184,1 - 26,5	+ 369,1 - 28,2	-	-	-	-
A pg/ml	+ 44,6 - 16,9	+ 88,9 - 19,7	-	-	-	-
PRA ng/ml h ⁻¹	+ 1,60 - 0,23	+ 1,53 - 0,12	-	-	-	-
RR syst mmHg	+ 125 - 14	+ 165 - 15	+ 150 - 12	+ 138 - 6	+ 131 - 10	+ 130 - 5
RR diast mmHg	+ 83 - 4	+ 116 - 13	+ 104 - 11	+ 96 - 7	+ 92 - 4	+ 88 - 4
RR mg/kg	+ 97,0 - 4,4	+ 132,6 - 13,3	+ 119,5 - 11,6	+ 110,5 - 6,2	+ 105,2 - 4,6	+ 103,5 - 3,7
HF s/min	+ 55,8 - 8,0	+ 62,3 - 6,4	+ 54,8 - 6,9	+ 55,4 - 9,3	+ 54,0 - 6,7	+ 55,4 - 5,5
PED mm	+ 53,7 - 2,9	+ 56,8 - 3,1	+ 55,8 - 3,8	+ 55,1 - 3,5	+ 54,7 - 3,0	+ 54,5 - 3,5
ESD mm	+ 35,1 - 3,1	+ 40,6 - 3,7	+ 38,8 - 3,8	+ 37,8 - 3,4	+ 36,9 - 3,2	+ 35,6 - 3,3
ALHM mm	+ 13,9 - 1,6	+ 11,4 - 1,7	+ 12,0 - 1,7	+ 12,6 - 1,7	+ 12,6 - 1,5	+ 13,1 - 1,6
AIVS mm	+ 6,6 - 0,9	+ 6,1 - 1,3	+ 6,4 - 1,1	+ 6,8 - 1,0	+ 6,9 - 0,6	+ 7,0 - 0,6
EDV ml	+ 156,2 - 26,5	+ 185,2 - 30,6	+ 175,7 - 37,8	+ 169,5 - 34,3	+ 165,1 - 28,1	+ 163,6 - 32,8
ESV ml	+ 44,3 - 4,8	+ 68,6 - 18,6	+ 59,8 - 18,0	+ 55,1 - 15,4	+ 51,1 - 13,8	+ 46,3 - 13,4
SV ml	+ 111,8 - 16,6	+ 116,7 - 15,3	+ 116,0 - 22,5	+ 114,4 - 21,1	+ 114,0 - 16,4	+ 117,3 - 21,6
HMV L/min	+ 6,18 - 0,74	+ 7,25 - 1,02	+ 6,30 - 1,05	+ 6,26 - 0,92	+ 6,11 - 0,77	+ 6,44 - 0,92
EF %	+ 71,9 - 4,0	+ 63,4 - 5,1	+ 66,2 - 4,6	+ 67,7 - 4,0	+ 69,3 - 4,0	+ 71,9 - 4,0
DdsLHM %	+ 69,1 - 14,8	+ 40,3 - 13,2	+ 42,9 - 18,6	+ 52,4 - 6,8	+ 58,5 - 7,6	+ 64,2 - 7,0
DdsIVS %	+ 29,8 - 5,8	+ 18,3 - 6,0	+ 23,0 - 7,1	+ 29,7 - 3,5	+ 30,5 - 5,9	+ 32,1 - 5,9
ΔDs %	+ 34,6 - 3,1	+ 28,4 - 3,6	+ 30,4 - 3,1	+ 31,4 - 2,8	+ 32,5 - 3,0	+ 34,3 - 3,0
WS:ESD	+ 0,86 - 0,07	+ 0,64 - 0,09	+ 0,71 - 0,09	+ 0,76 - 0,05	+ 0,76 - 0,05	+ 0,84 - 0,07
TPR res. units	+ 16,07 - 1,65	+ 18,35 - 2,75	+ 19,20 - 4,37	+ 18,09 - 3,49	+ 17,51 - 2,63	+ 16,46 - 1,91
σ dyn/cm ² x 10 ³	+ 207,0 - 21,5	+ 302,1 - 33,7	+ 286,6 - 33,3	+ 238,0 - 19,7	+ 227,6 - 20,0	+ 217,1 - 18,1
ΔΔD D/s	+ 1,12 - 0,14	+ 0,88 - 0,13	+ 0,95 - 0,13	+ 0,99 - 0,13	+ 1,04 - 0,12	+ 1,09 - 0,13
PEP/ LVET	+ 0,328 - 0,027	+ 0,326 - 0,024	+ 0,330 - 0,016	+ 0,330 - 0,016	+ 0,327 - 0,018	+ 0,327 - 0,025
IVCT msec	+ 63 - 4	+ 67 - 8	+ 68 - 6	+ 66 - 5	+ 64 - 3	+ 64 - 3
QT msec	+ 376 - 32	+ 371 - 24	+ 383 - 30	+ 382 - 31	+ 382 - 30	+ 383 - 26
QS ₂ msec	+ 421 - 25	+ 431 - 14	+ 429 - 20	+ 425 - 22	+ 424 - 22	+ 422 - 19

Tab. 19: Humorale und kardiovaskuläre Effekte des Cold-Pressor-Tests bei Normalpersonen.

Angegeben sind jeweils Mittelwerte (n = 7) ± SD bzw. bei den humoralen Parametern ± SEM.

Abkürzungen der geprüften Parameter vgl. Tab. I

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	115/80	120/85	122/80	130/85	135/85	135/88	130/85
NaCl	120/85	120/80	122/95	125/80	140/85	130/85	130/85
0'	140/90	160/75	155/85	160/70	190/70	206/100	146/85
10'	150/90	160/75	155/80	150/75	180/80	180/80	150/85
20'	140/90	160/75	155/80	150/75	180/80	175/80	135/90
30'	135/80	155/75	150/80	140/75	175/75	170/80	135/85
p.o.	138/95	135/90	135/90	145/70	155/85	145/100	135/87
CII	125/90	125/85	110/75	130/85	120/85	-	-
0'	150/80	150/75	145/85	150/70	150/70	-	-
10'	150/90	150/70	150/80	150/70	150/75	-	-

Tab. 20 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Arterieller Blutdruck (RR) mmHg

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	52	51	69	47	60	55	64
NaCl	59	52	66	51	60	48	65
0'	72	62	72	70	86	76	79
10'	68	62	67	76	90	83	79
20'	68	56	67	72	83	82	78
30'	70	61	68	64	83	86	80
p.o.	64	65	78	57	75	70	83
CII	49	53	63	43	60	-	-
0'	64	62	77	59	70	-	-
10'	62	59	76	58	75	-	-

Tab. 21 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Herzfrequenz (HF) S/min

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	0,41	0,38	0,37	0,40	0,36	0,39	0,35
NaCl	0,41	0,38	0,37	0,395	0,36	0,39	0,35
0'	0,39	0,38	0,37	0,37	0,36	0,355	0,34
10'	0,39	0,38	0,37	0,36	0,35	0,34	0,34
20'	0,39	0,38	0,37	0,36	0,35	0,34	0,34
30'	0,39	0,38	0,37	0,375	0,35	0,34	0,33
p.o.	0,41	0,38	0,35	0,395	0,36	0,40	0,32
CII	0,42	0,38	0,37	0,41	0,36	-	-
0'	0,40	0,38	0,36	0,40	0,35	-	-
10'	0,40	0,38	0,36	0,40	0,35	-	-

Tab. 22 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Elektrische Systolendauer (QT) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	0,435	0,425	0,395	0,43	0,40	0,43	0,375
NaCl	0,43	0,43	0,395	0,435	0,40	0,43	0,38
0'	0,355	0,35	0,345	0,34	0,29	0,285	0,29
10'	0,365	0,36	0,34	0,34	0,30	0,29	0,29
20'	0,37	0,37	0,35	0,34	0,31	0,31	0,30
30'	0,38	0,37	0,35	0,35	0,32	0,32	0,30
p.o.	0,39	0,37	0,34	0,39	0,355	0,35	0,315
CII	0,45	0,415	0,39	0,445	0,405	-	-
0'	0,375	0,36	0,345	0,35	0,34	-	-
10'	0,39	0,36	0,34	0,36	0,34	-	-

Tab. 23 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Totale elektromechanische Systolendauer (QS₂) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	0,06	0,05	0,055	0,06	0,055	0,06	0,055
NaCl	0,055	0,055	0,055	0,065	0,055	0,06	0,055
0'	0,045	0,03	0,045	0,035	0,03	0,04	0,035
10'	0,04	0,03	0,035	0,035	0,03	0,04	0,03
20'	0,045	0,04	0,04	0,035	0,035	0,05	0,035
30'	0,045	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,04
p.o.	0,05	0,04	0,04	0,045	0,045	0,05	0,04
CII	0,07	0,05	0,05	0,065	0,055	-	-
0'	0,045	0,04	0,035	0,035	0,04	-	-
10'	0,045	0,04	0,04	0,035	0,04	-	-

Tab. 24 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Isovolumetrische Kontraktionszeit (IVCT) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	136	131	123	129	119	142	120
NaCl	135	135	121	135	199	139	121
0'	118	95	94	98	94	100	101,6
10'	112	95	87	100	96	103	91,6
20'	117	107	97	99	103	113	96,2
30'	118	109	97	106	113	124	107
p.o.	126	116	106	108	115	118	108,2
CII	140	126	115	132	129	-	-
0'	111	105	101	99	103	-	-
10'	110	104	100	103	110	-	-

Tab. 25 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Prä-Ejektionszeit (PEP) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	408	402	417	400	407	403	388
NaCl	420	403	412	412	407	392	395
O'	392	385	402	389	376	344	354
10'	396	395	394	399	393	361	364
20'	396	380	394	392	381	369	368
30'	410	389	396	379	381	376	371
p.o.	399	390	403	402	397	379	381
CII	416	400	407	396	407	-	-
O'	399	385	406	375	384	-	-
10'	410	380	399	279	392	-	-

Tab. 26 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET) sec

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	41	38	35	37	32	34	32
NaCl	41	38	35,5	38	32,5	34	32
O'	37	32	26	31	24	28	26
10'	37	30	28	31	24	24	26
20'	38	30	29	32	26	26	27
30'	40	30	29	33	26	30	28
p.o.	40	33	32	34	29,5	32	29
CII	42	38	35	38	32	-	-
O'	39	32	27	31,5	26	-	-
10'	38,5	30	27	31	28	-	-

Tab. 27 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Endsystolischer Durchmesser (ESD) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	la.W.	S.T.	Li.W.
CI	59	55	51	55	52	54	51
NaCl	59	56	51	55	52	55	51
0'	59	56	51	55	50	52,5	48
10'	59	56	51	55	51	49	50
20'	60	56	51	56	50	49	49
30'	60	56	51	56	50	51	50
p.o.	59	56	51	56	50,5	54	49
CII	60	55	51	55	52	-	-
0'	60	56	51	56	50	-	-
10'	60	56	51	55	50	-	-

Tab. 28: Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Prä-Ejektionsdurchmesser (PED) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	la.W.	S.T.	Li.W.
CI	17	14,5	15	16	16	16	16
NaCl	17	15,5	15	16	16	16	17
0'	19,5	20	18,5	19	19,5	20	19
10'	20	20	18	20	20	21	19
20'	19,5	20	18	19	18	21	17
30'	18	20	18	18	18	20	17
p.o.	17	18	17	18	17	18	17
CII	16	16	15	16	16	-	-
0'	18	19	18	18	19	-	-
10'	17,5	20	18	19	17,5	-	-

Tab. 29: Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Systolische Dicke der Hinterwand (DslHW) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	9	9	10	10	9	10	10
NaCl	10	9	10	10	9	10,5	10
0'	10	10	10	9,5	9	11	10
10'	10	10	10	10	9	10	10
20'	10	10	10	10	9	10	10
30'	10	10	10	10,5	9	10	10
p.o.	10	10	10,5	10	9	10	10
CII	10	9	10	10	10	-	-
0'	10,5	10	10	10	10	-	-
10'	10	10	10	10	9	-	-

Tab. 30 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Diastolische Dicke der Hinterwand (DdLHW) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	13,5	13	12	14	14	15	14
NaCl	14	13	12	14	14	14	14
0'	16	16	15	16,5	15	16,5	16
10'	16	15	15,5	17	15	17	16
20'	16	14	15	16	14,5	17	15
30'	15	14	14,5	16	15	17	16
p.o.	15	15	14	15	15	16	15
CII	14	13	12	14	14	-	-
0'	15	15	14	16	16	-	-
10'	15,5	16	14	16	15,5	-	-

Tab. 31 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Systolische Dicke des Septum interventriculare (DsIVS) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	10	10	10	10	9	10	10
NaCl	10,5	10	10	10	9,5	9,5	10
0'	11	11	10,5	10	10	11	10
10'	11	10	10	10	9	10	10
20'	11	10	10	10,5	9	11	10
30'	10,5	10	10,5	10	9	11	10
p.o.	11	11	10,5	10,5	9	11	10
CII	11	10	10	10	10	-	-
0'	11	10	10	10	10	-	-
10'	11	10	10	10	10	-	-

Tab. 32 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Diastolische Dicke des Septum interventriculare (DdIVS) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	15	11	11	11	13	14	14
NaCl	15	11	11,5	11	12	14	14
0'	18	17	18	17	18	19	18
10'	18,5	17	18	18	18	21	19
20'	19	18	18	17	17	20	17
30'	17,5	18	17	17	17	17	17
p.o.	16	16	15	16	15	17	15
CII	14	13	12	11	13	-	-
0'	17	17	16,5	16	16	-	-
10'	18	17	17,5	17	15	-	-

Tab. 33 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Systolische Amplitude der Hinterwand (ALHW) mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	5,5	6,5	6	8	8	6	6,5
NaCl	5	7	6	8	8	6	7
0'	5	9,5	9	9	10	5,5	6,5
10'	5	10	8	8	10	5	7
20'	6	9	7,5	8	8	4	6,5
30'	4,5	9	8	8	8	5	7
p.o.	5,5	7,5	7	8	7	6	7
CII	5,5	7	5,5	8	8	-	-
0'	5,5	8	7	9	8	-	-
10'	5	10	7	9	9	-	-

Tab. 34 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Diastolische Amplitude des Septum interventriculare (AIVS)mm

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	S.T.	Li.W.	K.A.	R.G.	La.W.
I	200	290	170	190	180	160	190
NaCl	170	215	190	160	90	225	210
0'	150	480	260	150	190	200	140
10'	280	380	190	185	160	150	90
p.o.	130	260	160	60	105	110	80
II	220	370	-	-	150	60	240
0'	205	310	-	-	250	230	255
10'	190	230	-	-	140	160	245

Tab. 35 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Noradrenalin-Plasmaspiegel (NE) pg/ml

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	S.T.	Li.W.	K.A.	R.G.	La.W.
I	25	58	20	25	35	30	25
NaCl	25	30	10	40	30	10	40
0'	20	95	10	35	45	20	15
10'	65	45	10	35	10	70	25
p.o.	20	50	10	15	10	25	10
II	45	60	-	-	15	30	60
0'	35	60	-	-	40	15	30
10'	40	55	-	-	10	70	25

Tab. 36 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Adrenalin-Plasmaspiegel (E) pg/ml

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	1,46	1,94	1,1	1,42	1,14	1,4	1,15
0'	2,68	2,1	1,37	1,5	1,34	2,03	1,15
10'	2,5	1,77	1,13	1,52	1,24	1,9	1,39
p.o.	2,51	0,87	1,55	0,91	1,3	1,16	1,11
CII	1,63	2,14	2,05	1,86	1,65	-	-
0'	2,12	1,87	1,44	1,18	2,44	-	-
10'	2,05	2,24	1,99	1,63	1,7	-	-

Tab. 37 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Plasma-Renin-Aktivität (PRA) ng/ml h^{-1}

Meßzeit- punkt	P r o b a n d e n						
	K.G.	F.G.	K.A.	R.G.	La.W.	S.T.	Li.W.
CI	0	0	0	0	0	0	0
NaCl	-	-	-	-	-	-	-
0'	176	171	121	443	207	235	148
10'	80	73	90	87	70	85	71
20'	55	53	60	61	52	70	60
30'	43	41	44	45	42	56	45
p.o.	31	58	87	61	62	61	69
CII	0	0	0	0	0	-	-
0'	233	264	290	238	274	-	-
10'	68	58	102	77	67	-	-

Tab. 38 : Einzelwerttabelle zur Prenalterolstudie
Prenalterol-Plasmaspiegel nmol/l

Meßzeit- punkt	Parameter			
	RR syst. mm HG	RR diast. mm HG	$\overline{RR}$ mm HG	HF S/min
C I	+ 126,7 - 7,8	+ 84,0 - 2,9	+ 98,2 - 4,3	+ 56,8 - 7,8
NaCl	+ 126,7 - 7,2	+ 83,6 - 2,4	+ 97,9 - 3,4	+ 57,2 - 7,0
0'	+ 167,4 - 21,9	+ 81,4 - 11,0	+ 109,4 - 11,8	+ 73,1 - 8,0
10'	+ 161,4 - 13,1	+ 81,4 - 5,6	+ 107,8 - 5,0	+ 75,7 - 9,4
20'	+ 156,4 - 16,8	+ 78,6 - 6,3	+ 106,3 - 4,6	+ 72,2 - 9,6
30'	+ 151,4 - 16,3	+ 80,0 - 4,0	+ 103,5 - 6,6	+ 73,1 - 9,8
p.o.	+ 141,1 - 7,6	+ 86,7 - 9,9	+ 106,0 - 7,2	+ 70,3 - 9,0
C II	+ 122,0 - 7,9	+ 84,0 - 5,5	+ 96,6 - 5,9	+ 53,6 - 8,1
0'	+ 149,0 - 2,2	+ 76,0 - 6,5	+ 100,3 - 3,8	+ 66,4 - 7,1
10'	+ 150,0 - 0,0	+ 77,0 - 8,4	+ 101,3 - 5,6	+ 66,0 - 8,8

Tab. 39: Mittelwerte
Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol
(n = 7/5) $\pm$ SD
Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	Ds IVS mm	Dd IVS mm	ALHW mm	AIVS mm
C I	+ 13,6 - 0,9	+ 9,9 - 0,4	+ 12,7 - 1,7	+ 6,6 - 1,0
NaCl	+ 13,6 - 0,8	+ 9,9 - 0,3	+ 12,6 - 1,7	+ 6,7 - 1,1
0'	+ 15,9 - 0,5	+ 10,4 - 0,5	+ 17,9 - 0,7	+ 7,6 - 2,0
10'	+ 15,9 - 0,9	+ 10,0 - 0,6	+ 18,5 - 1,3	+ 7,7 - 2,1
20'	+ 15,4 - 1,0	+ 10,2 - 0,7	+ 18,0 - 1,2	+ 7,3 - 2,0
30'	+ 15,4 - 1,0	+ 10,1 - 0,6	+ 17,2 - 0,4	+ 7,1 - 1,7
p.o.	+ 15,0 - 0,6	+ 10,4 - 0,7	+ 15,7 - 0,8	+ 6,9 - 0,9
C II	+ 13,4 - 0,9	+ 10,2 - 0,4	+ 12,6 - 1,1	+ 6,8 - 1,3
0'	+ 15,2 - 0,8	+ 10,2 - 0,4	+ 16,5 - 0,5	+ 7,5 - 1,3
10'	+ 15,4 - 0,8	+ 10,2 - 0,4	+ 16,9 - 1,1	+ 7,8 - 1,9

Tab. 40: Mittelwerte

Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol
(n = 7/5) + SD

Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	PED mm	ESD mm	Dd LHW mm	Ds LHW mm
C I	+ 53,8 - 2,9	+ 35,6 - 3,3	+ 9,6 - 0,5	+ 15,8 - 0,8
NaCl	+ 54,1 - 3,0	+ 35,9 - 3,3	+ 9,8 - 0,6	+ 16,0 - 0,7
0'	+ 53,0 - 3,8	+ 29,3 - 4,4	+ 9,9 - 0,6	+ 19,2 - 0,7
10'	+ 53,0 - 3,7	+ 28,7 - 4,6	+ 9,9 - 0,4	+ 19,8 - 0,8
20'	+ 53,0 - 4,3	+ 29,7 - 4,2	+ 9,9 - 0,4	+ 18,9 - 1,4
30'	+ 53,4 - 3,9	+ 30,9 - 4,6	+ 9,9 - 0,5	+ 18,4 - 1,1
p.o.	+ 53,6 - 3,6	+ 32,9 - 3,7	+ 9,9 - 0,5	+ 17,4 - 0,5
C II	+ 54,6 - 3,5	+ 37,0 - 3,7	+ 9,6 - 0,4	+ 15,8 - 0,4
0'	+ 54,4 - 4,0	+ 31,1 - 5,2	+ 10,1 - 0,2	+ 18,4 - 0,5
10'	+ 54,4 - 4,3	+ 30,9 - 4,5	+ 9,8 - 0,4	+ 18,4 - 1,0

Tab. 41: Mittelwerte

Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol

(n = 7/5) $\pm$ SD

Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	HMV(T) 1	EF(T) %	DdsLHW %	DdsIVS %
C I	+ 4,92 - 0,46	+ 62,3 - 4,7	+ 65,4 - 13,2	+ 38,6 - 11,9
NaCl	+ 5,01 - 0,50	+ 62,0 - 5,0	+ 64,6 - 10,6	+ 37,2 - 10,4
0'	+ 7,44 - 0,84	+ 75,4 - 5,1	+ 94,7 - 12,5	+ 53,0 - 7,4
10'	+ 7,86 - 0,76	+ 77,6 - 5,9	+ 101,0 - 12,3	+ 57,9 - 11,6
20'	+ 7,22 - 0,77	+ 74,8 - 4,6	+ 92,1 - 13,5	+ 50,4 - 6,6
30'	+ 7,25 - 0,55	+ 72,8 - 5,9	+ 86,7 - 13,5	+ 51,6 - 11,3
p.o.	+ 6,65 - 0,36	+ 68,8 - 4,4	+ 75,8 - 8,9	+ 44,3 - 11,5
C II	+ 4,82 - 0,01	+ 59,9 - 4,7	+ 81,4 - 9,7	+ 31,5 - 8,6
0'	+ 6,93 - 0,45	+ 73,9 - 6,3	+ 83,2 - 6,3	+ 51,2 - 12,0
10'	+ 6,97 - 0,26	+ 74,0 - 5,5	+ 87,8 - 10,2	+ 51,1 - 10,0

Tab. 42 : Mittelwerte
Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol
(n = 7/5) $\pm$ SD
Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	FS %	EDV (T) ml	ESV (T) ml	SV (T) ml
C I	+ 34,0 - 3,4	+ 140,86 - 17,53	+ 53,51 - 12,09	+ 87,37 - 8,40
NaCl	+ 34,1 - 3,8	+ 142,65 - 18,19	+ 54,49 - 12,11	+ 88,17 - 9,96
0'	+ 44,8 - 4,4	+ 138,58 - 22,77	+ 34,39 - 12,69	+ 102,20 - 11,40
10'	+ 46,9 - 5,2	+ 136,11 - 22,27	+ 31,49 - 13,63	+ 104,63 - 10,20
20'	+ 44,1 - 3,8	+ 136,40 - 26,13	+ 35,19 - 13,21	+ 101,21 - 14,57
30'	+ 42,4 - 4,8	+ 138,74 - 23,92	+ 38,63 - 15,01	+ 100,11 - 12,25
P.o.	+ 39,0 - 3,3	+ 139,88 - 21,76	+ 44,19 - 12,60	+ 95,70 - 11,85
C II	+ 32,3 - 3,5	+ 145,60 - 21,93	+ 58,82 - 14,01	+ 86,78 - 10,19
0'	+ 43,1 - 5,1	+ 144,60 - 24,86	+ 39,56 - 16,41	+ 105,40 - 9,32
10'	+ 43,2 - 4,4	+ 145,84 - 25,19	+ 38,64 - 14,71	+ 107,20 - 13,54

Tab. 43: Mittelwerte
Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol
(n = 7/5) $\pm$ SD
Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	WS:ESD	TPR res. units	σ^2 dyn/cm ² x 10 ³	Vsf D/S
C I	+ 0,80 - 0,09	+ 15,87 - 1,61	+ 211,9 - 18,7	+ 1,11 - 0,15
NaCl	+ 0,83 - 0,09	+ 15,27 - 1,67	+ 207,1 - 13,9	+ 1,10 - 0,15
0'	+ 1,21 - 0,16	+ 12,30 - 1,77	+ 195,8 - 22,2	+ 1,80 - 0,36
10'	+ 1,29 - 0,20	+ 11,82 - 1,59	+ 194,4 - 20,6	+ 1,86 - 0,36
20'	+ 1,17 - 0,16	+ 12,44 - 2,00	+ 195,8 - 21,5	+ 1,71 - 0,30
30'	+ 1,11 - 0,15	+ 11,92 - 1,72	+ 192,6 - 14,3	+ 1,64 - 0,28
p.o.	+ 1,00 - 0,10	+ 13,33 - 1,53	+ 213,2 - 27,6	+ 1,46 - 0,19
C II	+ 0,79 - 0,09	+ 16,19 - 2,90	+ 204,9 - 22,4	+ 1,03 - 0,14
0'	+ 1,10 - 0,18	+ 11,09 - 0,99	+ 163,7 - 18,8	+ 1,55 - 0,24
10'	+ 1,11 - 0,14	+ 11,68 - 0,77	+ 194,4 - 27,3	+ 1,56 - 0,22

Tab. 44 : Mittelwerte
Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol
(n = 7/5) $\pm$ SD
Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	PEPI msec	LVETI msec	QS ₂ msec	QT msec
CI	+ 128 - 8	+ 403 - 9	+ 0,342 - 0,028	+ 413 - 23
NaCl	+ 129 - 9	+ 405 - 10	+ 0,342 - 0,029	+ 414 - 22
0'	+ 99 - 10	+ 376 - 20	+ 0,277 - 0,042	+ 321 - 31
10'	+ 99 - 7	+ 387 - 17	+ 0,266 - 0,032	+ 327 - 33
20'	+ 105 - 8	+ 383 - 12	+ 0,292 - 0,034	+ 336 - 29
30'	+ 111 - 9	+ 386 - 13	+ 0,313 - 0,043	+ 341 - 29
p.o.	+ 114 - 7	+ 393 - 10	+ 0,314 - 0,028	+ 359 - 27
C II	+ 128 - 9	+ 405 - 8	+ 0,336 - 0,024	+ 421 - 26
0'	+ 104 - 5	+ 389 - 12	+ 0,278 - 0,015	+ 354 - 14
10'	+ 105 - 4	+ 392 - 13	+ 0,282 - 0,015	+ 358 - 20

Tab. 45.: Mittelwerte
Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol
(n = 7/5) ± SD
Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter		
	QT msec	QT-QS ₂ msec	IVCT msec
C I	+ 380 - 22	+ -33 - 9	+ 56 - 4
NaCl	+ 379 - 21	+ -35 - 10	+ 57 - 4
0'	+ 366 - 17	+ 45 - 18	+ 36 - 5
10'	+ 361 - 20	+ 34 - 15	+ 36 - 6
20'	+ 361 - 20	+ 26 - 11	+ 40 - 6
30'	+ 362 - 22	+ 21 - 8	+ 42 - 4
p.o.	+ 374 - 32		+ 44 - 4
C II	+ 388 - 26	+ -33 - 9	+ 58 - 9
0'	+ 378 - 23	+ 15 - 8	+ 39 - 4
10'	+ 378 - 23	+ 20 - 12	+ 40 - 4

Tab. 46: Mittelwerte

Kardiovaskuläre Effekte von Prenalterol

(n = 7/5) ± SD

Abkürzungen vgl. Tab. I, S. 20 u. 21

Meßzeit- punkt	Parameter			
	nmol/l Prenalterol	pg/ml NE	pg/ml E	ng/ml h ⁻¹ PRA
C I	0,0	+ 197,1 - 16,3	+ 35,0 - 8,5	+ 1,37 - 0,29
NaCl	0,0	+ 194,1 - 19,8	+ 26,4 - 8,7	-
0'	+ 214,4 - 62,0	+ 224,3 - 45,4	+ 34,3 - 11,9	+ 1,74 - 0,55
10'	+ 79,4 - 8,2	+ 205,0 - 36,2	+ 37,1 - 9,1	+ 1,64 - 0,47
20'	+ 58,7 - 6,2	-	-	-
30'	+ 45,1 - 5,0	-	-	-
p.o.	+ 61,3 - 9,6	+ 129,3 - 25,0	+ 20,0 - 5,5	+ 1,34 - 0,56
C II	0,0	+ 208,0 - 51,3	+ 42,0 - 8,74	+ 1,87 - 0,23
0'	+ 253,8 - 24,1	+ 250,0 - 17,4	+ 36,0 - 7,3	+ 1,81 - 0,51
10'	+ 76,4 - 14,9	+ 193,0 - 19,9	+ 40,0 - 10,6	+ 1,92 - 0,25

Tabelle 47: Mittelwerte (n = 7/5) der Plasmaspiegel von Prenalterol, Noradrenalin (NE), Adrenalin (E) und Plasma-Renin-Aktivität (PRA)
+ SD bzw. bei NE und E ± SEM

7. Literaturverzeichnis

1. Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153: 586 (1948)
2. Ahmad, M., Dubiel, J.P., Haibach, H.: Cold pressor
thallium-201 myocardial scintigraphy in the
diagnosis of coronary artery disease.
Am. J. Cardiol. 50: 1253 (1982)
3. Andrén, L., Hansson, L.: Circulatory effects of
stress in essential hypertension. Acta Med.
Scand. (Suppl.) 646: 69 (1981)
4. Angermann, Ch.: Echokardiographische Untersuchungen
unter pharmakologisch-isometrischer Belastung
bei koronarer Herzkrankheit. Inaugural-Diss.
München (1979)
5. Angermann, Ch., Rübe, Ch., Lorenz, R., Weber, M.,
Jahrmärker, H.: Humorale und kardiovaskuläre
Effekte des Cold-Pressor-Tests. Z. Kardiol.
72: 228 (1983)
- 5a. Angermann, Ch., Lorenz, R., Rübe, Ch., Jahrmärker, H.:
Endogene Katecholaminspiegel und kardiale
Funktion unter Prenalterol-Therapie.
Z. Kardiol. 72 (Suppl. 1): 87 (1983)
6. Ariniego, R., Waagstein, F., Mombay, B.: Haemodynamic
effects of a new beta₁-receptor agonist in
acute myocardial infarction. Br. Heart 42:
139 (1979)
7. Atterhög, J.-H., Eliasson, K., Jemdahl, P.: Sympatho-
adrenal and cardiovascular responses to mental
stress, isometric handgrip, and cold pressor
test in asymptomatic young men with primary
T-wave abnormalities in the electrocardiogram.
Br. Heart J. 46: 311 (1981)
8. Autenrieth, G.: Pharmakologische Funktionsprüfungen
bei Herzmuskelerkrankungen unter besonderer
Berücksichtigung der Echokardiographie.
Habilitationsschr. München (1978)
9. Awan, N.A., Heedham, K.E., Evenson, M.K., Win, A.,
Mason, D.T.: Hemodynamic actions of Prenalterol
in severe congestive heart failure due to
chronic coronary disease. Am. Heart J. 101:
158 (1981)
10. Baumann, G., Felix, St.B.: Zur pharmakologischen
Stellung von Prenalterol. II. Versuch einer
historischen Wertung aus experimenteller und
klinischer Sicht. Herz/Kreislauf, Bd. 15:
65 (1983)

11. Baumann, G., Riess, G., Erhardt, W.D., Felix, S.B., Ludwig, L., BlümeI, G., Blömer, H.: Impaired beta-adrenergic stimulation in the uninvolved ventricle post-acute myocardial infarction: reversible defect due to excessive circulating catecholamine-induced decline in number and affinity of receptors. *Am. Heart, J.* 101: 569 (1981)
12. Bleifeld, W.H., Kupper, W., Kuch, K.H.: Prenalterol in severe congestive heart failure. Hemodynamic a. metabolic effects (abstr.) Worldconference on clinical pharmac. a. therapeutics 1980
13. Blumberger, K.: Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung. *Ergebn. Inn. Med.* 62: 424 (1942)
14. Boudoulas, H., Geleris, P., Lewis, R., Rittgers, St.: Linear relationship between electrical systole, mechanical systole and heart rate. *Chest* 80: 613 (1981)
15. Boudoulas, H., Geleris, P., Lewis, R.P., Leier, C.V.: Effect of increased adrenergic activity on the relationship between electrical and mechanical systole. *Circ.* 64: 28 (1981)
16. Boyer, J.T., Fraser, J.R.E., Doyle, A.E.: The haemodynamic effects of cold immersion. *Clin. Sci.* 19: 539 (1960)
17. Brade, W.P.: Periphere katecholaminerge Wirkungen. In: Bleifeld, W., Gattiker, R., Schaper, W., Brade, W. (Hrsg.): Internationales Dobutamin-Symposion, Urban u. Schwarzenberg, München (1980)
18. Bristow, M.R., Ginsburg, R., Minobe, W. et.al.: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *New Engl. J. Med.* 307: 205 (1982)
19. Bush, C.A., Webel, J., Leier, C.V.: Treatment of end stage cardiac failure with dobutamine (abstr.). *Am. J. Cardiol* 37: 125 (1976)
20. Callingham, B.A., Barrand, M.A.: Catecholamines in blood. *J. Pharm. Pharmacol.* 28: 356 (1976)

21. Carlsson, E., Dahlöf, C.-G., Hedberg, A. et al.: Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of beta-adrenoceptor agonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 300: 101 (1977)
- Carlsson, E., Hedberg, A., Mattson, H.: Classification and function of Adrenoceptors. In: Delius, W., Gerlach, E., Grobecker, H., Kühler, W. (Hrsg.): *Catecholamines and the heart*, p. 19, Springer-Verlag, Berlin (1981)
23. Carruthers, M., Tuggart, P., Conway, N., Bates, D., Sommerville, W.: Validity of plasma catecholamine estimations. *Lancet* 2: 62 (1970)
24. Colucci, W.S., Alexander, R.W., Williams, G.H., Rude, R.E., Holman, B.L., Konstam, M.A., Wynne, J., Mudge, G.H. Braunwald, E.: Decreased lymphocyte beta-adrenergic receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist Pirbuterol. *N. Eng. J. Med.* 305: 185 (1981)
25. Crawford, M.H., Grandt, D., O'Rourke, R.A., Starling, M.R., Groves, B.M.: Accuracy and reproducibility of new M-mode echocardiographic recommendations for measuring left ventricular dimensions. *Circ.* 61: 137 (1980)
26. Cryer, P.E., Hagmond, M.W., Santiago, J.V., Shah, S.D.: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *New Engl. J. of Med.* 295: 573 (1976)
27. Cuddy, R.P., Smulgan, H., Keighley, J.F., Markason, Ch.R., Eich, R.H.: Hemodynamic and catecholamine changes during a standard cold pressor test. *Am. Heart J.* 71: 496 (1966)
28. Cummings, M.F., Steele, P.M., Mahar, L.J.M., Frewin, D.B., Russel, W.J.: The role of adrenal medullary catecholamine release in the response to a cold pressor test. *Cardiovasc. Research* 17: 189 (1983)
29. Currie, P.J., Kelly, M.J., Middlebrook, K., Federman, J., Gainsbury, E., Ashley, J., Aubrey, P.: Acute intravenous and sustained oral treatment with the beta-1-agonist Prenalterol in patients with chronic severe cardiac failure. *Br. Heart J.* 51: 530 (1984)

30. Dahlström, U., Graffner, C., Jonsson, U., Hoffmann, K.-J., Karlsson, E., Lagerström, P.-O.: Pharmacokinetics of Prenalterol after single and multiple administration of controlled release tablets to patients with congestive heart failure. Eur. J. Clin. Pharmacol. 24: 495 (1983)
31. Doering, W., Isbury, J. Wauer, B., König, E.: Die Wirkung von Prenalterol bei schwerer Herzinsuffizienz. Z. Kardiol. 69: 184 (1980)
32. Douglas, W.W.: Polypeptides, angiotensin, plasma-kinines and others. In: Goodman, L.S., Gilman, A. (Eds.): The pharmacological basis of therapeutics, 6th ed.: 467 (New York 1980)
33. Edler, J.: Ultrasound cardiography. Acta Med. Scand. (Suppl.) 370: 17 (1961)
34. Erbel, R., Meyer, J., Lambertz, H., Schweizer, D., Völker, W., Effert, S.: Hämodynamische Wirkung eines neuen beta₁-Stimulators - Prenalterol - bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz Grad III - IV. Z. Kardiol. 69: 706 (1980)
35. Erbel, R., Meyer, J., Lambertz, H., Schweizer, P., Völker, W.: Hemodynamic effects of Prenalterol in patients with ischemic heart disease and congestive cardiomyopathy. Circ. 66: 361 (1982)
36. Ervik, M., Kylberg-Hansen, K., Lagerström, P.O.: Assay of Prenalterol in plasma and urine by gas chromatographic-mass spectrometry. J. of Chromatography 229: 87 (1982)
37. Feigenbaum, H., Waldhausen, J.A., Hyde, L.P.: Ultrasound diagnosis of pericardial effusion. JAMA 191: 107 (1965)
38. Feigenbaum H.: Echokardiographie. Beitr. zur Kardiol., Bd. 12. Verlag. D. Straube, Erlangen (1979)
39. Firestone, F.A.: The supersonic reflectoscope for interior inspection. Metal Prog. 48: 505 (1945)
40. Fitzgerald, J.D.: Beta-adrenerge Stimulantien und Antagonisten. In: Kummerle, H.P., Garrett, E.R., Spitzky, K.H. (Hrsg.): Klinische Pharmakologie u. Pharmakotherapie p. 633, Urban u. Schwarzenberg, München, (1973)

41. Fitzpatrick, D., Ikram, H., Nicholls, G., Espiner, E.A.: Hemodynamic, hormonal and electrolyte responses to Prenalterol infusion in heart failure. *Circ.* 67: 613 (1983)
42. Fortuin, N.J., Hood, W.P., Sherman, M.E., Craige, E.: Determination of left ventricular volumes by ultrasound. *Circ.* 44: 575 (1971)
43. Fortuin, N.J., Hood, W.P., Craige, E.: Evaluation of left ventricular function by echocardiography *Circ.* 46: 26 (1972)
44. Galant, S.P., Durisetti, L., Underwood, S.: Decreased beta-adrenergic receptors on polymorphonuclear leukocytes after adrenergic therapy. *New Engl. J. Med.* 299: 933 (1978)
45. Giles, R., Marx, R., Commerford, P., Zaret, B., Berger, H.: Rapid sequential changes in left ventricular function during cold pressor and isometric handgrip: relationship to blood pressure and mechanistic implications (abstr.). *Am. J. Cardiol.* 49: 1001 (1982)
46. Greene, M.A., Boltax, A.J., Lustig, G.A., Rogow, E.: Circulatory dynamics during the cold pressor test. *Am. J. Cardiol.* 16: 54 (1965)
47. Grobecker, H., Planz, G., Wiethold, G., Simrock, R., Becker, H.J., Lutz, E., Petersen, P.: Spezifische und unspezifische Wirkungen von beta-Sympatholytika am Menschen. *Klin. Wschr.* 54: 783 (1976)
48. Haber, E., Korner, T., Page, L.-B., Kliman, B., Parnode, A.: Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinology* 29: 1349 (1969)
49. Harris, W.S., Schoenfeld, C.D., Weissler, A.M.: Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic pre-ejection period, heart rate and arterial pressure in man. *J. Clin. Invest.* 46: 1704 (1967)
50. Hedberg, A., Matisson, H., Carlsson, E.: Prenalterol, a non-selective beta-adrenoceptor ligand with absolute beta₁-selective partial agonist activity. *Communications J. Pharm. Pharmacol.* 32: 660 (1980)

51. Hejl, L.: Changes in cardial output and peripheral resistance during simple stimuli influencing blood pressure. *Cardiologia* 31: 375 (1957)
52. Himori, N., Hayakawa, S., Ishimori, T.: Role of beta-1 and beta-2 adrenoceptors in Isoproterenol - induced renin release in conscious dogs. *Life Sci.* 24: 1953 (1979)
53. Hines, E.A., Brown, G.E.: The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am. Heart J.* 4: 1 (1936)
54. Hines, E.A.: The significance of vascular hyper-reaction as measured by the cold pressor test. *Am. Heart J.* 19: 408 (1940)
55. Hirshleifer, J., Crawford, M., O'Rourke, R.A., Karlinger, J.S.: Influence of acute alterations in heart rate and systemic arterial pressure on echocardiographic measures of left ventricular performance in normal human subjects. *Circ.* 52: 835 (1975)
56. Hood, W.P., Rolett, E.L.: Patterns of contraction in the human left ventricle. *Circ. (Suppl.)* 40: 109 (1969)
57. Hutton, I., Murray, R.G., Boyes, R.N.; Race, A.P., Hillis, W.S.: Haemodynamic effects of Prenalterol in patients with coronary heart disease. *Br. Heart J.* 43: 134 (1980)
58. Irving, M.H., Britton, B.J., Wood, W.G.: Effects of beta-adrenergic blockade on plasma catecholamines in exercise. *Nature* 248: 531 (1974)
59. Jänig, W.: Das vegetative Nervensystem. In: Schmidt, Thews (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*, S. 114, Springer, Berlin (1977)
60. Jahrmärker, H.: Zur Kreislaufwirkung der Rauwolfia-Alkaloide bei ambulanter Behandlung im Kälteblutdrucktest. *Z. f. klin. Med.* 153: 89 (1955)
61. Johansson, U., Waldeck, B.: On the stereospecificity of the beta₂-adrenoceptor blocking properties of Prenalterol. *Communications, J. Pharm. Pharmacol.* 32: 659 (1980)

62. Johansson, U., Waldeck, B., Beta₁-adrenoceptors mediating relaxation of the guinea-pig trachea: experiments with Prenalterol, a beta₁-selective adrenoceptor agonist. *J. Pharm. Pharmacol.* 33: 353 (1981)
63. Johnson, B.F., Meeran, M.K., Frank, A., Taylor, S.H.: Systolic time intervals in measurement of inotropic response to drugs. *Br. Heart J.* 46: 513 (1981)
64. Johnsson, G.: Pharmacodynamic effects of Prenalterol in healthy subjects. *Acta Med. Scand.* 659 (Suppl.): 109 (1982)
65. Johnsson, G., Jordö, L., Lundborg, P., Rönn, O., Welin-Fogelberg, I., Wikstrand, J.: Haemodynamic and tolerance studies in man of a new, orally active, selective beta₁-adrenoceptor agonist H 80/62. *Eur. J. clin. Pharmacol.* 13: 163 (1978)
66. Jordan, L.J., Border, J.S., Zullo, M., Hayes, B., Kubo, S., Moses, J.W., Carter, J.: Exercise versus cold temperature stimulation during radionuclide cineangiography: diagnostic accuracy in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 51: 1091 (1983)
67. Keidel, W.D.: Über eine Methode zur Registrierung von Volumenänderungen des Herzens am Menschen. *Z. f. Kreislauf-Forsch.* 39: 257 (1950)
68. Kenakin, T.P., Ferris, R.M.: Effects of in vivo beta₁-adrenoceptor down-regulation on cardiac responses to Prenalterol and Pirbuterol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5: 90 (1983)
69. Kenakin, T.P., Beck, D.: Is Prenalterol (H 133/80) really a selective beta₁-adrenoceptor-agonist? Tissue selectivity resulting from difference in stimulus-response relationships. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 213: 406 (1980)
70. Kirlin, P.C., Bertram, P.: Hemodynamic effects of intravenous Prenalterol in severe heart failure. *Am. J. Cardiol.* 47: 670 (1981)
71. Klein, G., Schnelle, K., Holzmüller, W.: Pharmacodynamics of the beta₁-adrenoceptor agonist Prenalterol compared to Dobutamine (abstr.). *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol., Suppl.* to Vol. 308 (1979)

72. Klein, G., Wirtzfeld, A., Himmler, F.Ch.: Pharmakokinetik des beta₁-Adrenozeptor-Agonisten Prenalterol (H 132/22). 46. Jahrestg. dt. Ges. Herz- und Kreislaufforsch. Z. f. Kardiol. 69: 183 (1980)
73. Klein, G., Wirtzfeld, A., Schnelle, K., Holzmüller, W., Schinz, A.: Häodynamische und metabolische Wirkungen von Dobutamin und Prenalterol bei gesunden Probanden. In: Bleifeld, W., Gattiker, R., Schaper, W., Brade, W. (Hrsg.): Internationales Dobutamin-Symposium, Urban u. Schwarzenberg, München (1980)
74. Klein, G., Wirtzfeld, A.: Sympathomimetic drugs in the treatment of congestive heart failure. In: Delius, W., Gerlach, E., Grobecker, H., Kübler, W. (Hrsg.): Catecholamines and the heart, p. 325, Springer, Berlin (1981)
75. Klein, G., Wirtzfeld, G., Bozler, O., Rönn, O., Graffner, C.: Compartment model of Prenalterol. In: Ablad, B., Hjalmarson, A., Johnsson, G. (Hrsg.): Pharmacological and clinical effects of Prenalterol, p. 99, BW Tryck, Göteborg (1982)
76. Kment, A., Motz, W., Ringsgwandl, G., Kühnl, Ch., Strauer, B.E.: Langzeitwirkung von Prenalterol bei dilatativer Kardiomyopathie. Z. Kardiol. 70: 614 (1981)
77. Knaus, M., Pfister, B., Dubach, I.: Human pharmacology studies with a new, orally active stimulant of cardiocadrenergic beta-receptors. Am. Heart J. 95: 602 (1978)
78. Kopp, U., Aurell, M., Svensson, L., Ablad, B.: Effects of Prenalterol, a beta₁-adrenoceptor agonist, on renal function in anaesthetized dogs. Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 473: 47 (1979)
79. Kuhn, H., Loogen, F.: Die Bestimmung der systolischen Zeitintervalle. D. Med. Wochenschr. 15: 214 (1980)
80. Kupper, W., Gublass, U., Bleifeld, W.: Die Wirkung von Verapamil auf Koronargefäßwiderstand und myokardialen Laktatstoffwechsel nach alpha-adrenerger Stimulation mit dem CPT. Z. f. Kardiol. 76: Heft 8 (1981)

81. Lambertz, H., Meyer, J., Erbel, R.: Long-term hemodynamic effect of Prenalterol in patients with severe congestive heart failure. *Circ.* 69: 298 (1984)
82. Lambertz, H., Erbel, R., Meyer, J., Schweizer, P., Effert, S.: Langzeitergebnisse in der Behandlung von COCM mit dem neuen beta-1-Agonisten Prenalterol. *Z. Kardiol.* 70: 614 (1981)
83. Lambertz, H., Erbel, R., Meyer, J., Schweizer, P., Effert, S.: Langzeitwirkung des neuen Beta-Agonisten Prenalterol bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz III - IV. *Z. Kardiol.* 71: 65 (1982)
84. Lands, A.M., Arnold, A., McAnliff, J.P., Ludnena, F.P., Brown, T.G.jr.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214: 597 (1967)
85. Lefkowitz, R.J.: Beta-adrenergic receptors: recognition and regulation. *N. Engl. J. Med.* 295: 323 (1976)
86. Leier, C.V., Heban, P.T., Huss, P., Bush, C.A., Lewis, R.P.: Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathia heart failure. *Circ.* 58: 466 (1978)
87. Lewis, R.P., Boudoulas, H., Forester, W.F., Weissler, A.M.: Shortening of electromechanical systole as a manifestation of excessive adrenergic stimulation in acute myocardial infarction. *Circ.* 46: 856 (1972)
88. Lewis, R.P., Rittgers, St.E., Forester, W.F., Boudoulas, H.: A critical review of the systolic time intervals. *Circ.* 56: 146 (1977)
89. Lewis, R.P., Leighton, R.F., Forester, W.F., Weissler, A.M.: Systolic time intervals. In: *Non-invasive cardiology*, ed. by Weissler, A.M., p. 301, Grune and Stratton, New York (1974)
90. Luisada, A.A., Bhat, P.K., Knighten, V.: The systolic time intervals: A new method of study. In: *List, W.F., Gravenstein, J.S., Spodick, D.H. (Hrsg.): Systolic Time Intervals*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, p. 14 (1980)

91. Lysbo-Svendson, F., Hartling, O.J., Trap-Jensen, J.: Immediate haemodynamic effects of Prenalterol, a new adrenergic beta₁-receptor agonist, in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18: 219 (1980)
92. Malacoff, R.F., Mudge, G.H., Holmann, B.L., Idoine, J., Bifolck, L., Cohn, P.F.: Effect of the cold pressor test on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 106: 78 (1983)
93. Manyari, B.E., Nolewajka, A.J., Purves, P., Donner, A., Kostuk, W.J.: Comparative value of the cold-pressor test and supine bicycle exercise to detect subjects with coronary artery disease using radionuclide ventriculography. *Circ.* 65: 571 (1982)
94. Mattson, H., Hedberg, A., Carlsson, E.: Basic pharmacological properties of Prenalterol (abstr.). *Acta Med. Scand.* 659 (Suppl.): 9 (1982)
95. Mattson, H., Andersson, T., Carlsson, E., Hedberg, A., Lundgren, B., Olsson, T.: beta₁- and beta₂-adrenoceptor stimulatory effects of Prenalterol. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 321: 302 (1982)
96. Mayer, St.E.: Neurohumoral transmission and the autonomic nervous system. In: Goodman, L.S., Gilman, A. (Hrsg.): *The pharmacological basis of therapeutics* (6th ed.), p. 56, New York, (1980)
97. Meurer, K.A., Maxrath, L., Helber, A., Kaufmann, W.: Über die Beteiligung beta₁- und beta₂-adrenerger Rezeptoren an der Renin-Freisetzung. 82. *Verh. Dtsch. Ges. Innere Med. München*: 1296 (1976)
98. Meurer, K.A., Geuchen, H., Lang, R., Kaufmann, W.: Haemodynamische und humorale Veränderungen unter dem Einfluß eines Sympathomimetikums und eines Sympatholytikums. *Klin. Wochschr.* 57: 331 (1979)
99. Meurer, K.A., Lang, R., Hombach, W., Helber, A.: Effects of a beta₁-selective adrenergic agonist in normal human volunteers. *Klin. Wochschr.* 58: 425 (1980)

100. Meurer, K.A., Lang, R., Hombach, W., Helber, A.:
Die Beeinflussung hämodynamischer und humoraler
Parameter durch verschiedene neue Sympathiko-
mimetika. In: Bleifeld, G., Gattiker, R.,
Schaper, W., Brade, W. (Hrsg.): Intern.
Dobutamin-Symposium, Urban u. Schwarzenberg,
München (1980)
101. Mueller, W.S., Rao, P.S., Rao, P.B., Gory, D.J.,
Mudd, J.G., Ayres, St.M.: Enhanced transcatheter
I-norepinephrine response during cold pressor
test in obstructive coronary artery disease.
Am. J. Cardiol. 50: 1223 (1982)
102. Ohlsson, O., Heeningsen, N.C.: Blood pressure, cardiac
output and systemic vascular resistance during
rest, muscle work, cold pressure test and psy-
chological stress. Acta Med. Scand. 212: 329 (1982)
103. Oltmanns, D., Wester, H.-A., Stein, R.: Echokardio-
graphisch ermittelte Dosis-Wirkungs-Beziehung
von Prenalterol. Z. Kardiol. 70: 394 (1981)
104. Peuler, J.D., Johnson, G.A.: Simultaneous single
isotope radioenzymatic assay of plasma
norepinephrine, epinephrine and dopamine. Life
Sciences 21: 625 (1977)
105. Pickering, G.W., Kissin, M.: The effects adrenaline of
cold on the blood pressure in human hypertension.
Clin. Sci. 2: 201 (1936)
106. Planz, G., Wiethold, G., Appel, E., Böhmer, D.,
Palm, D., Grobecker, H.: Correlation between
increased dopamin-beta-hydroxylase activity and
catecholamin concentration in plasma: determi-
nation of acute changes in sympathetic activity
in man. Europ. J. clin. Pharmacol. 8: 181 (1975)
107. Plummer, A.:L: The development of drug tolerance to
beta-2-adrenergic agents. Chest 73, (Suppl.):
949 (1978)
108. Pombo, J.F., Troy, B.L., Russel, R.O.: Left ventri-
cular volumes and ejection fraction by
echocardiography. Circ. 43: 480 (1971)
109. Quinones, M.A., Gaasch, W.H., Alexander, J.K.:
Influence of acute changes in preload, after-
load, contractile state and heart rate on
ejection and isovolumic indices of myocardial
contractility in man. Circ. 53: 293 (1976)

110. Quinones, M.A., Mokotoff, B.M., Soraya, N., Winters, W.L., Miller, R.R.: Noninvasive qualification of left ventricular wall stress. *Am. J. Cardiol.* 45: 782 (1980)
111. Radenbach, D., Edler, U., Oltmanns, D.: Vergleich der Wirkung von Dopamin, Dobutamin und Prenalterol auf Atemminutenvolumen und Blutgase. *Intensiv-med.* 17: 18 (1980)
112. Raizner, A.E., Chahine, R.A., Ishimori, F., Verani, M.S., Zacca, N., Jamai, N., Miller, R.R., Luchi, R.J.: Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circ.* 62: 925 (1980)
113. Ratshin, R.A., Rackley, Ch.E., Russel, R.O.: Determination of left ventricular preload and afterload by quantitative echocardiography in man. *Circ. Research* 34: 711 (1974)
114. Reiz, S., Waagstein, F., Hjalmarson, A.: Clinical experience of a new inotropic agent- Prenalterol - in hypotension and heart failure. *Clin. Cardiol* 3: 96 (1980)
115. Reiz, S., Nath, S., Ponten, E.: Hemodynamic effects of Prenalterol, a beta₁-adrenoreceptor agonist, in hypotension induced by high thoracic epidural block in man. *Acta anaesth. scand.* 23: 93 (1979)
116. Robertson, P., Johnson, G.A., Robertson, R.M., Nies, A.S., Shand, B.G., Oates, J.A.: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adreno-medullary catecholamines in man. *Circ.* 59: 637 (1979)
117. Rönn, O., Johnsson, G., Lundborg, P.: Interaction in healthy volunteers between Prenalterol, a selective beta₁-adrenoceptor agonist, and metoprolol or propranolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 477 (1981)
118. Rönn, O., Graffner, Ch., Johnsson, G., Jordö, C., Lundborg, P., Wikstrand, J.: Haemodynamic effects and pharmacokinetics of a new selective beta₁-adrenoceptor agonist, Prenalterol, and its interaction with metoprolol in man. *Eur. J. clin. Pharmacol.* 15: 9 (1979)
119. Rönn, O.: Pharmacokinetics of Prenalterol in healthy subjects and patients with congestive heart failure. In: Ablad, B., Hjalmarson, A., Johnsson, G.: *Pharmacological and clinical effects of Prenalterol*, p. 89, BW Tryck, Göteborg (1982)

120. Rönn, O., Fellinius, E., Graffner, C., Johnsson, G.,
Lundborg, P., Svensson, L.: Metabolic and
haemodynamic effects and pharmacokinetics of
a new selective beta₁-adrenoceptor agonist,
Prenalterol, in man. *Eur. J. clin. Pharmacol.*
17: 81 (1980)
121. Rohm, N., Wagner, J., Schümann, H.J.: The lack of a
pronounced preference of Prenalterol for the
beta₁-adrenoceptor subtype. *Nauny-Schmiedeberg's
Arch. of pharmacol.* 315: 85 (1980)
122. Roubin, G.S., Choong, C.Y.P., Devenish, S.,
Sadick, N.N., Fletcher, P.J., Kelley, D.T.,
Harris, P.J.: Beta-adrenergic stimulation of
the failing ventricle: a double-blind, randomized
trial of sustained oral therapy with Prenalterol.
Circ. 69: 955 (1984)
123. Salzman, S.H., Wolfson, S., Jackson, B., Scheeter, E.:
Epinephrine infusion in man. Standardization,
normal response, and abnormal response in
idiopathic hypertrophic subaortic stenosis.
Circ. 43: 137 (1971)
124. Scott, D.H.T., Arthur, G.R., Boyes, R.N., Scott, D.B.:
Cardiovascular effects of Prenalterol (H 133/22)
in normal man. *Br. J. clin. Pharmac.* 7: 365 (1979)
125. Sharpe, D.N., Coxon, R.: Prenalterol an oral beta 1-
adrenoceptor agonist, in the treatment of
chronic heart failure. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*
25: 539 (1983)
126. Silverberg, A.B., Shah, S.D., Haymond, M.W., Cryer, P.E.:
Norepinephrine: hormone and neurotransmitter
in man. *Am. J. Physiol.* 234: 252 (1978)
127. Sokolow, S.: *Elektro. Nachr. Tech.* 6: 451 (1929)
128. Sonnenblick, E.H., Frishman, W.H., Le Jentel, T.H.:
Dobutamine: a new synthetic cardio-active
sympathetic amine. *N. Engl. J. Med.* 300:
17 (1979)
129. Staffeld, H.F., Mertens, H.-M., Gleichmann, U.:
Der Einfluß von dynamischer Belastung und
körperlichem Training auf die systolischen
Zeitintervalle bei Gesunden und Patienten
mit koronarer Herzkrankheit. *Z. Kardiol.* 67:
305 (1978)

130. Stefan, G., Most, E.: Echokardiographie. Methodik, praktische Anwendung, Interpretation. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1981)
131. Stefan, G.: Neue Gesichtspunkte in der echokardiographischen Beurteilung der linksventrikulären Funktion unter Therapie mit herz-kreislauf-wirksamen Pharmaka. Z. Kardiol. 65: 669 (1976)
132. Teichholz, L.E., Kreulen, Th., Hermann, M.V., Gorlin, R.: Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence on absence of asynergy. Am. J. Cardiol. 37: 7 (1976)
133. Teichholz, L.E., Kreulen, Th.H., Hermann, M.V., Gorlin, R., Bent, P.: Problems in echocardiographic volume determinations: echo-angiographic correlations. Circ. (Suppl.) 46: 75 (1972)
134. Thacker, E.A.: A comparative study of normal and abnormal blood pressures among university students, including the cold-pressor test. Am. Heart J. 20: 89 (1940)
135. Unverferth, D.V., Blanford, M., Leier, C.V.: Tolerance to dobutamine (abstr.). Circ. 60 (Suppl. 2): 199 (1979)
136. Vlachakis, N.D., Aledort, L.: Hypertension and Propranolol therapy: effect on blood pressure, plasma catecholamines and platelet aggregation. Am. J. Cardiol. 45: 321 (1980)
137. Wainwright, R.J., Brennand-Roper, D.A., Cueni, T.A., Sowton, E., Hilson, A.J.W., Maisey, M.: Cold pressure test in detection of coronary heart-disease and cardiomyopathy using technetium-99 m gated blood-pool imaging. Lancet 18: 320 (1979)
138. Wassermann, A.L., Reiss, L., Katz, R.J., Leiboff, R., Cleary, P., Varma, V.M., Reba, R.C., Ross, A.M.: Insensitivity of the cold pressor stimulation test for the diagnosis of coronary artery disease. Circ. 67: 1189 (1983)
139. Weiner, N.: Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. In: Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics (6th ed.), p. 138, New York (1980)

140. Weiss, A., Pfister, B., Imhof, P., Degen, P.H., Burckhardt, D., Dubach, W.C.: Haemodynamic effects, plasma concentrations and tolerance of orally administered Prenalterol in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18: 383 (1980)
141. Weissler, A.M., Peeler, R.G., Roehll, W.H.: Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 62: 367 (1961)
142. Weissler, A.M., Harris, W.S., Schoenfeld, C.D.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circ.* 37: 149 (1968)
143. Weissler, A.M.: Systolic time intervals. *New Eng. J. Med.* 296: 321 (1977)
144. Wester, H.A., Oltmanns, D.: Echocardiographic comparison between Prenalterol and Dobutamine. In: Ablad, B., Hjalmarson, A., Johnsson, G.: Pharmacological and clinical effects of Prenalterol, p. 181, BW Tryck, Göteborg (1982)
145. Wester, H.A., Oltmanns, D., Stein, R.: Rechnergestützte echokardiographische Vergleichsuntersuchungen zur Beeinflussung der Herzkontraktilität durch Prenalterol und Dobutamin. *Z. Kardiol.* 69: 222 (1980)
146. Williams, S.R.: Selectivity of Prenalterol for adrenergic receptor subtypes: a potential mechanism of inotropic selectivity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5: 266 (1983)
147. Wirtzfeld, A., Klein, G., v. Bibra, H., Sauer, E.: Zur pharmakologischen Stellung von Prenalterol. I. Partieller Beta₁-Adrenozeptoragonist oder Betablocker mit "intrinsic activity"; *Herz/Kreislauf* 15: 57 (1983)
148. Yates, M.R., Wood, J.E.: Vasomotor response of non-hypertensive individuals to a standard cold stimulus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 34: 560 (1936)

8. Lebenslauf

Am 11.08.1956 wurde ich als zweites Kind des Arztes Prof. Dr. Werner Rübe und seiner Frau Ursula Rübe, geb. Eggeling in Berlin geboren.

Besuch der Hohenzollern-Volksschule in Recklinghausen von 1963 - 1967. Anschließend Besuch des Humanistischen Gymnasiums Petrinum in Recklinghausen (1967 - 1972), Umschulung in das L.E.H. Neubeuern am Inn, dort 1976 Reifeprüfung.

Im November 1976 Beginn des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin, im Sommersemester 1978 Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung. Zum SS 1979 Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität München. Während der klinischen Semester ab April 1981 als Doktorand an der Medizinischen Klinik-Innenstadt der Universität München. Im Sommer 1983 3. Staatsexamen und Approbation. Seit Februar 1984 Assistenzarzt am Pathologischen Institut der Universität München.

D a n k s a g u n g

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. C. Angermann für die Überlassung des Themas und für Ihre stets anregende und freundschaftliche Unterstützung beim Erstellen der Arbeit. Unsere gemeinsame Tätigkeit war für mich lehrreich und fruchtbar.

Herrn Prof. Dr. H. Jahrmärker danke ich für die großzügige Arbeitsmöglichkeit in seiner Abteilung.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt für die hilfreiche und freundliche Arbeitsatmosphäre sowie Herrn Dr. R. Lorenz und Frau G. Zimmer für die Analyse der Plasmakatecholamin und -Renin-Spiegel.

Herrn Prof. Dr. E. Buchborn danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

